

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

297^{N°}

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeanne-Marie PIEL (née BORDE)

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 25 Octobre 1925, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 1952

ETUDE CLINIQUE DE L'OLEANDRINE
(NERIOL)

GLUCOSIDE CARDIOTONIQUE
EXTRAIT DU LAURIER-ROSE

Président : M. MOUQUIN, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1952

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeanne-Marie PIEL (née BORDE)

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 25 Octobre 1925, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 1952

**ETUDE CLINIQUE DE L'OLEANDRINE
(NERIOL)**

**GLUCOSIDE CARDIOTONIQUE
EXTRAIT DU LAURIER-ROSE**

Président : M. MOUQUIN, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1952



DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	OLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.)
{ Hôtel-Dieu	CADENAT (F.)
{ Saint-Antoine	MONDOR (H.)
{ Salpêtrière	QUENU (J.)
{ Cochin	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	DONZELOT (E.)
Clinique de cardiologie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MONOD (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	BERNARD (E.)
Clinique de la tuberculose	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux	DEBRE (R.)
Clinique des maladies des enfants	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies infectieuses	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	FUNCK-BRENTANO
Clinique gynécologique	BENARD (H.)
Cliniques médicales	LAROCHE (G.)
{ Hôtel-Dieu	MOREAU (R.)
{ Bichat	LIAN (C.)
{ Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
{ Pitié	PASTEURVALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	LANTUEJOUL (P.)
Clinique médicale propédeutique	LEVY-SOLAL (E.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
{ Tarnier	VELTER (E.)
{ Baudelocque	AUBIN (A.)
{ Port-Royal	
Clinique ophtalmologique	RICHET (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	HEUYER (C.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	COSTE (F.)
Clinique psychiatrique infantile	DECHAUME (M.)
Clinique rhumatologique	SENEQUE (J.)
Clinique stomatologique	CHABROL (E.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	FEY (B.)
Clinique thérapeutique médicale	GIROUD (A.)
Clinique urologique	MOUQUIN (M.)
Embryologie	CHAMPY (C.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAMY (M.)
Histologie	CATHALA (J.)
Génétique	JOANNON (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	DESOILLE (H.)
Hygiène et médecine préventive	
Médecine du Travail	

MM.

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie . . .	CORDIER (J.-C.)
	Pr. s. ch.
	DEBEYRE (J.)
Anatomie pathologique	DELMAS (A.)
	Mlle GAUTHIER-
	VILLARS (P.)
Bactériologie . .	Pr. s. ch.
	BUSSER (F.)
	FASQUELLE (R.)
Biologie médicale	NEVOT (A.)
	BOURLIERE (F.)
	ETTORI (J.)
Chimie médicale.	Pr. s. ch.
	JAYLE (M.-F.)
	Pr. s. ch.
Dermato-syphiligraphie	SCHAPIRA (G.)
	DEGOS (R.)
	BULLIARD (H.)
Histologie . . .	Pr. s. ch.
	COUJARD (R.)
	DESCLAUX (P.)
Hydrologie . . .	DEBRAY (C.)
	BOYER (J.)
	DEPARIS (M.)
Médecine légale .	DEROBERT (L.)
	GAULTIER (J.)
	N...
Neurochirurgie .	SEZE (S. DE)
	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
Obstétrique . . .	MAYER (M.)
	MERGER (R.)
	RAVINA (J.)
Ophtalmologie . .	VARANGOT (J.)
	OFFRET (G.)
	DESVIGNES (P.)
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN (E.)
	Pr. s. ch.
	MADURO (R.)
Parasitologie . .	BRUMPT (L.)
	CHABAUD
	coloniale ff . .
Pathologie chirurgicale . .	ABOULKER (P.)
	BAUMANN (J.)
	GOSSET (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale . .	HUGUIER (J.)
	LAURENCE (G.)
	LEGER (L.)
Pathologie expérimentale .	OLIVIER (Cl.)
	PADOVANI (P.)
	POILLEUX (M.)
Pathologie médicale . . .	ROUX (M.)
	RUDLER (J.-C.)
	VERNE (J.-M.)
Pathologie médicale . . .	MERKLEN (P.)
	BERNARD (J.)
	BOUDIN (G.)
Pédiatrie	CASTAIGNE (P.)
	CONTE (M.)
	DECOURT (J.)
Pharmacologie . . .	DOMART (A.)
	DREYFUS (G.)
	FAUVERT (R.)
Physiologie . . .	HAMBURGER (J.)
	KOURILSKY (R.)
	MAURIC (G.)
Physique médicale . . .	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
Psychiatrie . . .	THIEFFRY (St.)
	TURIAF (J.)
	LAPLANE (R.)
Psychiatrie infantile . . .	MARIE (J.)
	LEVY (Mlle J.)
	Pr. s. ch.
Stomatologie . .	CHEYMOL (J.-H.)
	BARGETON (D.)
	PARROT (J.-L.)
Thérapeutique . .	DOGNON (A.)
	Pr. s. ch.
	DJOURNO (A.)
Urologie	GOUGEROT (L.)
	BARUK (H.)
	MICHAUX (L.)
chargé d'enseign.	CHAPUT (M ^{me} A.)
	PERRAULT (M.)
	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES
RAPPELES A L'EXERCICE
POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	{ AMELINE (A.) MENEGAUX (G.) PATEL (J.) SICARD (A.)	Clinique médicale	{ MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
		Clinique obstétricale ..	{ DIGONNET (L.) ECALLE (G.) LACOMME (M.)
Clinique médicale	{ BOULIN (R.) BROUET (G.) CACHERA (R.) GARCIN (J.) HAGUENAU (M.) LENEGRE (J.)	Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
		Clinique O.R.L.	
		Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires Milles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

*Qu'ils soient remerciés pour tout
ce que je leur dois.*

A MON MARI

*Est-il besoin, Jacques, de te dire
ici toute ma tendresse et toute
mon estime après tant de joies et
tant de peines vécues ensemble ?*

A MES FILLES : ELIZABETH ET ANNE

A MES SŒURS

*Leur affection m'est infiniment
chère.*

A MON BEAU-FRÈRE

LE DOCTEUR JACQUES LOISEAU

A MA GRAND-MÈRE

MADAME HUYGHUES-DESPOINTES

A MON ONCLE

LE DOCTEUR GEORGES HUC

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris

A MON COUSIN

LE DOCTEUR RENÉ LANGE

A TOUS LES MIENS

AU PROFESSEUR MARCEL MOUQUIN.

Professeur de la Chaire d'Histoire de la Médecine et de la Chirurgie
de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de respectueuse
gratitude pour le grand honneur
qu'il m'a fait en acceptant la pré-
sidence de cette thèse.*

AU DOCTEUR CLAUDE MACREZ

*Dont les conseils m'ont été si
précieux pour la conduite de ce
travail.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

LES PROFESSEURS

ETIENNE BERNARD

VILLARET (*in memoriam*)

SENEQUE

DEBRE

LAMY

MOUQUIN

LES PROFESSEURS HONORAIRES

HARVIER

MATHIEU

LES DOCTEURS

BAZY

BLOCH

CLEISZ

INTRODUCTION

L'Oléandrine (commercialisée en France sous le nom de NÉRIOL) est un glucoside extrait du laurier rose.

Il s'agit d'une préparation chimiquement pure dont l'action se manifeste rapidement, dont le pouvoir d'accumulation est faible. Elle est facilement supportée, variée dans ses modes d'administration, facile à manier. Elle est douée d'une activité spécifiquement cardiotonique.

C'est ce produit qui fait l'objet de notre travail.

Après un bref rappel historique et pharmacodynamique et un rapide aperçu physico-chimique, nous ferons une étude clinique de ce nouveau cardiotonique que nous avons employé dans le Service du Professeur MOUQUIN (Hôpital de la Pitié, Paris).

Nous remercions vivement le Professeur MOUQUIN d'avoir bien voulu nous confier ce travail et nous lui sommes très reconnaissante pour ses conseils et son aide qui nous ont été si précieux.

Nous donnerons d'abord un bref résumé de nos 68 observations concernant des cardiaques très divers.

Nous analyserons les effets cardio-vasculaire, bradycardisant et diurétique de cette médication, et nous étudierons sa durée d'action.

Nous envisagerons ses indications et contre-indications.

Après l'avoir étudiée par rapport aux deux tonocardiaques essentiels, la digitaline et l'ouabaïne, nous montrerons que le NÉRIOL représente parfois une thérapeutique de remplacement de ces deux produits et est également une médication d'appoint d'un intérêt capital.

Nous terminerons par des conclusions thérapeutiques réglant son mode d'administration et sa posologie.

Nous remercions les Laboratoires NATIVELLE qui nous ont fourni les produits pour notre expérimentation.

HISTORIQUE

Le *Nerium oleander* ou laurier rose, plante originaire d'Asie, a été introduit aux Etats-Unis et dans plusieurs pays chauds. C'est une apocynée, c'est-à-dire une plante de la même famille que les strophantus. Ses propriétés curatives et toxiques sont connues depuis longtemps, sa pharmacodynamie a été étudiée dès le XIX^e siècle.

En effet, en 1883, SCHMIEDEBERG s'intéresse le premier aux substances cardiotoniques du laurier rose et démontre l'analogie de leur activité avec celles des substances digitaliques.

1893. — OFELE fait un rapport sur les expériences concernant les préparations de l'Oleander. Il montre que les principes de l'Oleander « sont au moins d'aussi grande valeur thérapeutique que les principes de la digitale ».

1918. — STRAUB cherche à obtenir le glucoside du *Nerium Oleander* et découvre ainsi huit substances cardioactives dont aucune, cependant, ne trouva alors de place dans la thérapie.

1925. — WINDAUS et WESTPHAL préparent le principe actif du laurier rose à l'état de pureté « oléandrine » et établissent dès lors son étroite parenté avec les glucosides de la digitale. Mais la formule chimique qu'ils établissent est erronée.

1935. — FLURY et NEUMAN isolent des feuilles de l'Oleander, quelle que soit sa provenance, un glucoside pur, cristallisé et possédant par suite l'avantage d'être dosé de façon exacte.

Ce produit fut introduit dans le commerce sous le nom de *Folinérine*. Sa formule chimique définitive : $C^{32}H^{48}O^9$ fut donnée par HESSE.

1937. — TSCHESCHE démontre l'identité de la Folinérine et de l'Oléandrine de WINDAUS et WESTPHAL.

Au point de vue clinique, la Folinérine fut expérimentée pour la première fois en Allemagne par SCHWAB en 1935. Il rapporta les résultats de ses travaux en deux ouvrages essentiels.

Puis suivent divers travaux et publications émanant de l'Université allemande :

VON HOESSLIN	1936
SCHULER	1937
HEULER	1938
CASTELLE ROTH	1939

RESULTATS DES TRAVAUX ALLEMANDS SUR LA FOLINERINE

1° ETUDE CARDIO-VASCULAIRE.

Tous les auteurs allemands s'accordent pour dire que la Folinérine possède une action cardio-vasculaire remarquable.

a) Effet bradycardisant.

Il est net, intense, précoce, se manifestant dès les premiers jours du traitement. La bradycardie n'a jamais été alarmante. Seul CASTELLE ROTHE signale parfois l'apparition d'une bradycardie peu souhaitable.

Le pouls faible devient plein et vigoureux (CASTELLE ROTHE) :

- au bout de quinze jours, les fréquences cardiaque et radiale sont les mêmes (HEULER);
- en cas d'irrégularité du pouls, retour au rythme sinusal (HEULER, VON HOESSLIN);
- pas de bigéminisme au cours du traitement (HEULER, VON HOESSLIN);
- parfois apparition d'extrasystoles (CASTELLE ROTHE, SCHWAB).

b) Effet diurétique.

Il est remarquable. Il est même supérieur à celui de la digitaline (CASTELLE ROTHE, HEULER).

2° INDICATIONS ET COMPARAISON AVEC LES AUTRES TONICARDIAQUES.

Les auteurs s'accordent sur le fait que l'activité de la Folinérine est semblable à celle de la digitaline. Pour HEULER, la Folinérine est voisine de l'ouabaïne et supérieure à la digitaline. Il l'appelle la Strophantine « pérorale ».

Elle donne de bons résultats sur un cœur ne réagissant plus à l'ouabaïne et à la digitaline (CASTELLE ROTHE). Elle peut être employée comme traitement d'entretien sur un cœur déjà soigné par l'ouabaïne.

3° TOLÉRANCE DU MALADE VIS-A-VIS DE LA FOLINÉRINE.

a) *Du point de vue digestif.*

Dans l'ensemble, la Folinérine a été bien tolérée.

HEULER. — Sur 35 malades : 2 présentent de la diarrhée qui disparaît par l'arrêt du traitement une journée. Le traitement fut ensuite repris à une dilution double de la précédente. Un cas d'anorexie. Cessation de ce trouble en remplaçant les gouttes par des comprimés.

SCHULER. — Il insiste davantage sur la fréquence de la diarrhée qu'il considère comme un accident de surdose.

SCHWAB. — Faible fréquence des accidents d'intolérance digestive. Sur 80 malades : 2 chez qui l'administration pérorale entraîne de la diarrhée qui disparaît en passant des gouttes aux suppositoires. Diarrhée chez un sujet qui prend la Folinérine dès le début sous forme de suppositoires.

VON HOESSLIN. — Il signale que sur un grand nombre de malades, quelques-uns souffrirent de maux d'estomac. Le traitement fut continué en passant aux comprimés ou aux suppositoires. Il observe peu de diarrhée.

Pour lutter contre ces troubles digestifs, les auteurs allemands proposent : le Nautisan pour lutter contre les vomissements, le charbon pour lutter contre la diarrhée.

4° POSOLOGIE.

La dose quotidienne est de :

- pour CASTELLE ROTHE de 0,2 mg à 0,35 mg;
- pour HEULER de 1 mg à 1,6 mg (en cas de traitement d'entretien : 0,8 mg);
- pour SCHWAB et VON HOESSLIN : 0,6 mg.

5° MODE D'ADMINISTRATION.

Nous avons vu au cours de l'étude de la tolérance que pour ces auteurs la forme pharmaceutique peut influencer sur la sensibilité du sujet vis-à-vis de la Folinérine.

Nous avons cru utile de rappeler les travaux allemands relatifs à la Folinérine (nom commercial de l'Oléandrine Shering-Kahlbaum). L'Oléandrine que nous avons étudiée est l'Oléandrine française spécialisée sous le nom de NÉRIOL par le Laboratoire NATIVELLE. Il s'agit dans les deux cas du cardiotonique principal du *Nerium oleander*.

Cette Oléandrine n'est étudiée que depuis 1949. Le Professeur MOUQUIN l'expérimenta dans son service et en fit un rapport à Paris au I^{er} Congrès Mondial de Cardiologie (septembre 1950).

Nous voyons donc que ce produit, connu depuis longtemps au point de vue pharmacodynamique, n'est entré dans la thérapeutique que depuis une quinzaine d'années et que son introduction en France est toute récente.

Nous verrons, au cours de notre étude, la place qu'il peut prendre désormais parmi les cardiotoniques majeurs.

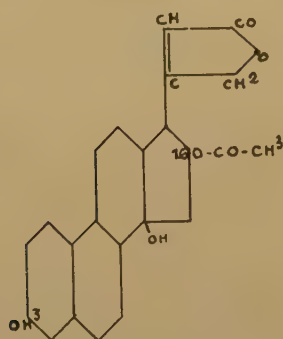
ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'OLEANDRINE

L'Oléandrine est un glucoside qui fait dévier à gauche le plan de polarisation de la lumière, pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -52^\circ$ (alcool méthylique), qui possède un faible poids moléculaire : 576.

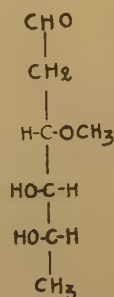
Elle cristallise sous forme d'aiguilles prismatiques et fond aux environs de 249° .

Elle est relativement bien résistante aux acides dilués qui ne parviennent que lentement à la cliver.

Par hydrolyse, elle est scindée en une partie sucrée qui n'a été identifiée avec aucun sucre de la chimie de



Oléandrigénine



Oléandrose

la digitale, et une génine inconnue jusqu'ici : l'oléandrigénine, qui est le dérivé acétylé de la génine bien connue de la gitoxine, la gitoxigénine.

L'oléandrose est fixé en position 3.

Ce qui caractérise l'Oléandrine par rapport à la digitaline, c'est :

1° la présence d'un OH en position 16, lequel OH est acétylé, ce qui se présente rarement chez un cardio-tonique naturel;

2° la présence d'un seul sucre fixé en 3. La digitaline possédant à la même position une chaîne de 3 digitoxoses.

L'Oléandrine donne la réaction de Keller-Kiliani :

— une coloration bleue dans la couche acétique;

— une coloration rouge dans la couche sulfurique.

La réaction de Legal est positive.

EXPERIMENTATION ET PHARMACODYNAMIE

D'après NEUMAN et LINDNER, la Folinérine occupe une place prépondérante dans le groupe des glucosides à gitoxigénine, non seulement au point de vue clinique, mais au point de vue pharmacodynamique.

L'expérimentation sur l'animal et même chez l'homme, cœur de guillotiné, a montré que son activité est semblable à celle des substances digitaliques (LOUBATIÈRES).

Elle provoque une augmentation du relâchement diastolique avec ralentissement du cœur et renforcement de la systole jusqu'à un arrêt définitif en systole, enfin une dilatation des vaisseaux coronaires.

Au cours des expérimentations faites sur l'animal, on a pu noter une faible propension aux contractions extrasystoliques. Il semble donc que l'Oléandrine puisse provoquer une faible excitation des centres hétérotropes chez l'animal.

L'expérimentation a montré que le pouvoir de l'Oléandrine est principalement *vagotonisant*. En effet, son pouvoir bradycardisant diminue nettement chez l'animal atropiné ou vagotomisé.

ACTION DU GLUCOSIDE DE L'OLEANDER SUR LE CŒUR EMBRYONNAIRE DE POULET

Ces expériences furent faites par WOLFRED sur 12 cœurs embryonnaires de poulet qu'il plongeait dans diverses solutions de tyrode dont les concentrations en

Oléandrine étaient de $1/5^e$, $1/10^e$, $1/100^e$, $1/1.000^e$, $1/2.000^e$.

Il constata que dans la majorité des cas survient un bloc sino-auriculaire d'apparition d'autant plus précoce que la concentration en Oléandrine est plus élevée.

De plus, au fur et à mesure que se prolonge l'expérience, il y a allongement du cycle systole + diastole cardiaque, cet allongement étant dans l'ensemble proportionnel à la concentration en Oléandrine.

ETUDE DE L'ACTIVITE

L'unité chat, c'est-à-dire la quantité par kg d'animal nécessaire pour provoquer l'arrêt du cœur en un temps donné, a été étudiée par la méthode d'HATCHER-MAGNUS. Elle correspond à environ 0,25 mg/kg de Folinérine (Oléandrine). En ce qui concerne la digitoxine, elle correspond à 0,42 mg/kg.

Par d'autres méthodes, les valeurs changent mais gardent leur signification comparative. En tenant compte par exemple des vitesses optimum d'injection intraveineuse, les doses léthales minimum sont, pour les chats :

G-Strophantine	0,09 mg/kg
Oléandrine	0,12 mg/kg
Digoxine	0,23 mg/kg
Digitoxine	0,24 mg/kg

L'activité de l'Oléandrine est forte : en effet, l'unité-grenouille étant la quantité de Folinérine qui provoque la mort par arrêt du cœur en systole, FLURY et NEUMAN ont déterminé que 1 mg d'Oléandrine = 1.200 unités-grenouille.

La Folinérine agit encore sur le cœur de grenouille à des concentrations allant de $1/250.000^e$ à 1 milliardième.

L'activité de l'Oléandrine est constante : il s'agit en effet d'un glucoside cristallisé chimiquement pur, doué d'une grande stabilité, ses solutions hydro-alcooliques étant encore intactes au bout de trois ans.

TOXICITE

Remarquons que le rapport dose léthale/dose thérapeutique est le même pour les corps suivants : G-Strophantine, Digoxine, Digitoxine, Oléandrine.

La dose thérapeutique est d'environ 15 % de la dose léthale. Il en résulte que l'activité étant très prononcée, la marge thérapeutique est large.

POUVOIR DE RESORPTION

Il a été étudié chez le chat. Pour cet animal, la dose léthale est de :

- 0,12 mg pour des administrations intraveineuses
- 0,20 mg pour des administrations rectales ou sous-cutanées.

La faible différence qui existe entre les deux doses est l'expression de la rapide résorption du produit. Etant donné cette facile résorption, l'administration pérorale est possible, d'autant plus que la Folinérine résiste aux acides dilués.

Après un contact de quatre heures avec un acide dilué, son activité est la même, et elle n'a perdu que 60 % de la valeur primitive après un contact de quarante-huit heures.

Dans le cas de la Digitoxine, la perte d'activité est de 60 % au bout de quatre heures, et de 90 % au bout de quarante-huit heures.

POUVOIR D'ACCUMULATION

Il a été étudié par HENBUER et VON MYARY. Ils ont déterminé, en faisant sur des rats des injections intra-veineuses de rapidité croissante, les doses léthales de la Digitoxine, de la Strophantine, de la Folinérine.

Ils ont montré que la dose léthale de la digitoxine est de 12 mg/kg, que cette quantité soit injectée en 10-20, 30-50 ou 100-120 minutes.

Par contre, à cause du faible pouvoir d'accumulation de la Strophantine, la dose léthale varie dans de telles séries d'expériences, de 28 à 43 mg/kg.

Les quantités trouvées alors dans les mêmes conditions pour la Folinérine sont de 10, 11,6 et 16,6 mg/kg.

Cela montre que la Folinérine possède un effet ultérieur plus faible que celui de la digitaline et qu'elle occupe pratiquement, au point de vue accumulation, une place intermédiaire entre la digitale et la strophantine.

DUREE D'ACTION

Elle est variable selon les auteurs. Elle semble toutefois moins durable que celle de la digitaline, en raison du pouvoir d'accumulation plus faible de la Folinérine.

L'ELIMINATION

Elle s'effectue rapidement.

CONCLUSIONS

L'on voit donc, d'après cette étude pharmacodynamique de l'Oléandrine, que ce produit :

- possède un pouvoir vagotonisant marqué;
- que son activité est grande;
- que sa toxicité est faible;
- que son pouvoir de résorption est rapide;
- que son pouvoir d'accumulation est faible.

Etant donné tous ces caractères pharmacodynamiques favorables, son étude clinique devait donc être faite. Elle concorda parfaitement avec l'expérimentation et nous verrons combien son action cardio-vasculaire est efficace.

FORMES PHARMACEUTIQUES DU NÉRIOL

Le NÉRIOL peut être administré *per os* :

- soit sous forme de comprimés dosés à 0,1 mg d'Oléandrine;
- soit sous forme de gouttes : solution au 1/1.000^e dont L gouttes = 1 mg de NÉRIOL;

sous forme de suppositoires :

- 1 suppositoire = 0,3 mg d'Oléandrine;

ou en injections intraveineuses et intramusculaires :

- dont 1 cm³ = 0,2 mg d'Oléandrine.
-

RESUME DE NOS OBSERVATIONS

Nous devons noter dès le début que tous ces sujets traités par le NÉRIOL étaient des cardiaques dans un état suffisamment sérieux pour nécessiter leur hospitalisation, sous surveillance régulière.

De ce fait, chez quelques sujets, le NÉRIOL, aussi bien que tout autre tonicardiaque, ne put améliorer une insuffisance cardiaque qui avait atteint le stade d'irréductibilité.

OBSERVATION N° 1

D... Albert, soixante ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec tachyarythmie.

NÉRIOL : 14,2 mg : effet spectaculaire :

— diurèse passe de 0,500 l à 3 litres (dès le début du traitement) ;

— perte de poids de 2 kg ;

— pouls s'abaisse en huit jours de 110 à 70.

Le malade réagit également bien à l'ouabaïne et à la digitale.

OBSERVATION N° 2

S... Jean, cinquante-six ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec arythmie.

Œdèmes importants.

Epreuve du repos. Chute de poids de 3 kg.

NÉRIOL : 19,2 mg + Novurit :

- chute de poids de 6 kg;
- diurèse passe de 1 litre à 2 litres;
- pouls s'abaisse de 84 à 56.

Œdèmes disparaissent. Dyspnée discrète demeure.

Deux jours après l'arrêt du traitement, le pouls est à 72.

OBSERVATION N° 3

L... Maria, soixante-cinq ans.

Affection mitrale décompensée, léger œdème, hépatomégalie.

NÉRIOL (5,6 mg) doit être interrompu. Apparition de nausées, diarrhée, extrasystoles.

Mais le pouls passe de 72 à 48.

Après avoir pris 40 gouttes de digitaline, la malade sort améliorée.

OBSERVATION N° 4

G... Marcel, quarante et un ans.

Défaillance cardiaque avec tachyarythmie chez un hyperthyroïdien.

Digitaline entraîne une bradycardie transitoire.

NÉRIOL (6 mg) demeure sans effet apparent.

OBSERVATION N° 5

C... Marcel, cinquante ans.

Insuffisance cardiaque avec anasarque généralisé et bruit de galop.

NÉRIOL (7,2 mg) est inefficace.

Ouabaïne + sérum glucosé : résultat partiel.

OBSERVATION N° 6

B... Suzanne, cinquante-quatre ans.

Affection mitrale décompensée avec tachyarythmie. Pas d'œdème. Hépatomégalie.

NÉRIOL : 13 mg : inefficace.

Digitaline : première cure inefficace.

Après 4 piqûres de Novurit, digitaline entraîne une bradycardie transitoire.

OBSERVATION N° 7

G... Lola, quarante-quatre ans.

Défaillance cardiaque avec bruit de galop et bloc de branche gauche chez une hypertendue avec œdèmes.

Ouabaïne et diurétiques ont amené une crise urinaire avec fonte des œdèmes, mais le cœur reste rapide (100-110).

Digitaline : sans effet.

NÉRIOL (6 mg) : intolérance et échec.

OBSERVATION N° 8

G... Emilie, soixante-douze ans.

Insuffisance cardiaque.

NÉRIOL : 15,6 mg + théobromine :

- chute de poids de 16 kg;
- diurèse passe de 0,500 l à 3 litres;
- pouls s'abaisse de 88 à 56.

OBSERVATION N° 9

Le B... Jean, quarante-sept ans.

Flutter et hyposystolie chez un mitral.

Epreuve du repos : 0.

NÉRIOL — *Première cure* ; 21,2 mg :

— perte de poids de 5,500 kg;

— diurèse passe de 0,750 l à 2,500 l;

— pouls s'abaisse de 186 à 78.

Passage en arythmie complète.

Deuxième cure : 18 mg :

Même effet diurétique et bradycardisant.

Retour au rythme sinusal.

OBSERVATION N° 10

B... Jean, soixante et un ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec bloc de branche gauche.

NÉRIOL bien supporté mais sans effet net :

— *Première cure* : 12 mg maintient la bradycardie entraînée par la digitaline; reprise des signes après l'arrêt.

— *Deuxième cure* : 7,6 mg. Inefficace.

Digitaline et ouabaïne associées aux diurétiques sont efficaces.

OBSERVATION N° 11

Le C... Jean, quarante-sept ans.

Défaillance cardiaque avec tachyarythmie, œdème des membres inférieurs.

Repos + diurétiques :

— perte de poids de 1,400 kg;

— diurèse à 2 litres;

— pouls 84 — 68 — 100.

NÉRIOL (10,8 mg) + théobromine :

— chute de poids de 8,500 kg;

— diurèse à 2 litres;

— pouls passe de 100 à 40.

OBSERVATION N° 12

K... Grégoire, cinquante-deux ans.

Défaillance cardiaque avec tachyarythmie et bloc de branche gauche.

Soixante gouttes de digitaline n'ont aucune influence sur l'insuffisance cardiaque.

NÉRIOL : 12,2 mg sans diurétique. Effet spectaculaire :

- chute de poids de 5,500 kg;
- diurèse dépasse 2 litres;
- rythme passe de 96 à 52;
- diminution du volume du cœur.

Rechute; même effet. L'épreuve du repos + diurétiques amène déjà une amélioration de l'insuffisance cardiaque.

OBSERVATION N° 13

M... Maurice, cinquante ans.

Maladie mitrale avec flutter.

NÉRIOL : 16 mg.

Passage au flutter impur au septième jour du traitement (dose totale reçue étant de 11 mg) :

- pouls passe de 90 à 60.

Dans ce cas, la dose quotidienne a été portée jusqu'à 3 mg.

OBSERVATION N° 14

T... Sydney, vingt-neuf ans.

Flutter.

NÉRIOL : 8 mg — mal supporté. Arrêt obligatoire. Flutter non réduit.

Digitaline : 140 gouttes — vomissements.

Flutter irréductible.

OBSERVATION N° 15

L... Gabriel, soixante-cinq ans.

Défaillance cardiaque avec galop et hépatomégalie — sans œdème.

NÉRIOL : 10,8 mg et ouabaïne ont un effet parallèle : bradycardie éphémère.

OBSERVATION N° 16

D... Louis, soixante-neuf ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec bruit de galop, œdème, hépatomégalie.

NÉRIOL : 21,5 mg + Novurit :

— chute de poids de 3,500 kg;

— diurèse à un litre en moyenne;

— pouls s'abaisse de 100 à 86.

OBSERVATION N° 17

C... Danielle, soixante ans.

Affection mitrale avec tachyrythmie sans œdème ni hépatomégalie.

Digitaline : net effet bradycardisant.

NÉRIOL (8,4 mg) : pas d'action franche.

OBSERVATION N° 18

P... Nicole, dix-sept ans.

Affection mitrale en asystolie globale.

Digitaline inefficace.

NÉRIOL (18,4 mg) + théobromine :

— légère amélioration des signes fonctionnels;

— ralentissement modéré du pouls.

Le NÉRIOL a une action nettement supérieure à celle de la digitaline. Elle ne sera pas confirmée par une deuxième cure, l'asystolie étant alors irréductible.

OBSERVATION N° 19

B... Eugénie, quarante-six ans.

Affection mitrale décompensée en arythmie complète avec œdèmes.

NÉRIOL : 24 mg (théobromine les trois premiers jours du traitement). Effet remarquable :

— chute de poids de 4,200 kg. Reprise de 2 kg en fin de cure;

— diurèse de 2,200 l au cinquième jour;

— pouls passe de 120 à 70.

Digitaline a une action parallèle.

OBSERVATION N° 20

T... Victor, soixante-huit ans.

Défaillance cardiaque globale avec anasarque chez un sujet ayant des antécédents rhumatismaux.

NÉRIOL à la dose quotidienne de 1,2 mg doit être interrompu au bout de cinq jours pour diarrhée :

— le pouls passe de 100 à 68.

OBSERVATION N° 21

W... Marcel, cinquante-trois ans.

Cardiopathie artérielle en asystolie globale.

D'emblée, intolérance au NÉRIOL (diarrhée).

OBSERVATION N° 22

P... Ernest, quarante-neuf ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec galop.

D'emblée, intolérance au NÉRIOL (diarrhée).

OBSERVATION N° 23

C... Louis, cinquante-six ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec bruit de galop et axe gauche.

Ouabaïne intraveineuse amène une amélioration des signes subjectifs et objectifs.

NÉRIOL : 13,2 mg — à la dose quotidienne de 1,2 mg : inefficace.

Diarrhée les deux derniers jours du traitement.

OBSERVATION N° 24

D... Francis, soixante-quinze ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec tachyarythmie et extrasystoles polymorphes.

NÉRIOL (9,6 mg) — action remarquable :

— chute de poids de 9 kg;

— pouls passe de 96 à 56.

OBSERVATION N° 25

R... Jeanne, soixante-trois ans.

Affection mitrale en arythmie complète : hyposystolie — flutter.

NÉRIOL. La dose quotidienne de 1,8 mg a dû être interrompue au bout de quatre jours pour diarrhée :

- flutter n'a pas été réduit;
- pouls passe de 108 à 76.

Sous l'influence de la digitaline, passage en arythmie complète.

OBSERVATION N° 26

M... Germaine, quarante-neuf ans.

Affection mitrale décompensée avec gros cœur.

Arythmie complète, hépatomégalie, œdèmes.

Epreuve du repos + diurétiques :

- amélioration des signes fonctionnels;
- régression des œdèmes;
- perte de 4,600 kg.

NÉRIOL : 12 mg + diurétiques :

- chute de poids de 4,600 kg;
- diurèse à 1 litre;
- pouls passe de 120 à 88;
- fonte des œdèmes;
- orthodiagramme inchangé;
- élimination des chlorures urinaires passe de 0,97 g‰ par vingt-quatre heures à 20,10 g‰ par vingt-quatre heures.

OBSERVATION N° 27

B... Madeleine, quarante-huit ans.

Cardiopathie artérielle en insuffisance ventriculaire gauche avec galop. Hépatomégalie, léger œdème.

NÉRIOL : 10,2 mg

- chute de poids de 3,500 kg;
- diurèse passe de 0,750 l à 1,750 l;
- pouls s'abaisse de 100 à 80.

Effet peu durable.

Deuxième cure de NÉRIOL faite dix mois plus tard — inefficace. Ouabaïne alors inefficace.

Troisième séjour : repos, solucamphre, théobromine... amélioration.

OBSERVATION N° 28

C... Louise, cinquante-trois ans.

Cardiopathie artérielle en insuffisance ventriculaire gauche.
NÉRIOL.

Première cure de 11,8 mg :

— effet bradycardisant minime;

— effet diurétique nul.

Deuxième cure : 12 mg — inefficace.

Digitaline, ouabaïne, Cédilanide : sont tous les trois inefficaces.

OBSERVATION N° 29

C... Hélène, quarante-cinq ans.

Rétrécissement mitral en insuffisance ventriculaire droite.

NÉRIOL. *Première cure* : 2,8 mg (1,2 mg *pro die*) + Novurit : effet spectaculaire sur la diurèse (2 litres) et le pouls (120 à 56) — mais vomissements.

Deuxième cure de 2,8 mg en doses fractionnées — bien supporté et maintient le pouls à 68.

Troisième cure : 4,8 mg, huit jours après pour reprise des signes d'insuffisance cardiaque. La dose quotidienne étant de 1 mg : vomissements.

Cure inefficace.

OBSERVATION N° 30

D... Berthe, soixante ans.

Maladie mitrale avec insuffisance ventriculaire droite — œdème — hépatomégalie.

NÉRIOL : 6, 6 mg : action bradycardisante (120 à 84) et diurétique (0,250 litre à 1 litre).

OBSERVATION N° 31

B... Marcelle, quarante-neuf ans.

Maladie mitrale décompensée, hépatomégalie.

NÉRIOL : 13,2 mg :

- pas d'effet sur la diurèse et le poids;
- le pouls s'abaisse de 108 à 65 (digitaline : 90 gouttes);
- diurèse passe de 0,600 litre à 1 litre.

OBSERVATION N° 32

L... Amélie, quarante-trois ans.

Maladie mitrale en insuffisance cardiaque avec œdème, hépatomégalie, dyspnée.

Cette malade réagit également bien à la digitaline et au NÉRIOL.

Elle doit suivre des cures périodiques de cardiotoniques (cures de trois semaines pour la digitaline, de quinze jours pour le NÉRIOL).

Les cures de NÉRIOL ont été de : 6 mg — 7,4 mg — 7,2 mg.

Effet bradycardisant très net (104 à 44 en cinq jours).

Amélioration des signes d'insuffisance cardiaque et de la dyspnée.

— Pas d'action sur le poids et la diurèse.

Diurène + Novurit ont une action parallèle.

OBSERVATION N° 33

V... Anna, soixante-cinq ans.

Tachyarythmie avec dilatation cardiaque sans signes périphériques d'insuffisance cardiaque.

NÉRIOL : 10,8 mg.

En six jours, le pouls passe de 134 à 60.

Pas d'action sur le poids et la diurèse.

OBSERVATION N° 34

N... Mathilde, quarante-cinq ans.

Affection mitrale décompensée avec œdème des membres inférieurs. Hépatomégalie, dyspnée, tachyarythmie.

NÉRIOL : 7,2 mg :

- chute de poids de 7 kg;
- diurèse passe de 0,500 l à 1,500 l;
- pouls s'abaisse de 126 à 60;
- disparition des signes d'insuffisance cardiaque.

Huit jours après l'arrêt, le pouls est à 92.

Digitaline (130 gouttes) + Novurit :

- perte de poids de 7 kg;
- diurèse passe de 0,750 l à 1 litre;
- pouls passe de 144 à 80.

Persistance d'une légère dyspnée, d'un foie diminué de volume mais encore hypertrophié.

OBSERVATION N° 35

P... Hélène, soixante-sept ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec œdèmes des membres inférieurs. Epanchement pleural gauche. Bruit de galop.

NÉRIOL : mal toléré — 13,2 mg sans effet.

Digitaline : sans action.

Ouabaïne + Novurit : effet minime.

OBSERVATION N° 36

R... Louise.

Rétrécissement mitral avec tachyarythmie.

Cure de NÉRIOL de 5,2 mg doit être interrompue pour nausées et diarrhées :

- pas d'action diurétique;
- effet bradycardisant éphémère (120 à 82).

OBSERVATION N° 37

M... Marcelle, dix-sept ans.

Maladie mitrale avec tachyarythmie complète, œdème, hépatomégalie + + +.

NÉRIOL : intolérance légère et intermittente n'empêchant pas le traitement. Pas de diurétiques.

5,2 mg :

- perte de poids de 7,300 kg;
- diurèse passe de 0,250 l à 2 litres puis 3,250 litres;
- pouls passe de 120 à 60;
- diminution du volume du cœur.

160 gouttes de digitaline faites devant un tableau semblable d'insuffisance ventriculaire droite :

- ralentissement du cœur (92 à 44);
- mais effet diurétique bien moins net (0,250 l — 1,250 l — 0,500 l).

De plus, nausées, vomissements.

OBSERVATION N° 38

M... Alice, cinquante-deux ans.

Cardiopathie artérielle décompensée, d'origine coronarienne.

Bruit de galop, œdème, hépatomégalie, épanchement pleural droit.

NÉRIOL : 6 mg : intolérance — échec.

Digitaline intraveineuse + Novurit... échec.

Ouabaine : échec.

Cédilanide intraveineux : échec.

OBSERVATION N° 39

D... Jeanne, cinquante-huit ans.

Insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus pulmonaire avec hépatomégalie, œdème des membres inférieurs, stase pleuro-pulmonaire.

NÉRIOL : première cure de 6,6 mg : doit être interrompue pour vomissements et diarrhée. Il s'en suit une action bradycardisante (92 à 60).

Deuxième cure : 2,50 mg : est bien supportée mais à la dose quotidienne de 0,3 mg elle est inefficace.

Troisième cure : 10,6 mg : sous forme de comprimés — bonne tolérance — pas d'efficacité nette.

Digitaline : intolérance absolue.

Ouabaine + Novurit intraveineux : efficacité certaine.

OBSERVATION N° 40

D... Germaine, cinquante-quatre ans.

Rétrécissement mitral décompensé avec hépatomégalie. Œdème des membres inférieurs.

Malade ayant suivi plusieurs cures de NÉRIOL, les signes d'insuffisance cardiaque reprenant rapidement après l'arrêt du traitement.

Trois cures de 10,8 mg, 8,4 mg, 16,2 mg ont un effet bradycardisant et diurétique avec disparition des signes d'insuffisance cardiaque.

Digitaline + Novurit intraveineux : bradycardie.

OBSERVATION N° 41

Le B... Marthe, cinquante-quatre ans.

Rétrécissement mitral décompensé avec flutter 2/1. Œdème des membres inférieurs. Hépatomégalie.

Digitaline : 120 gouttes :

- passage en arythmie complète;
- pouls passe de 180 à 80;
- disparition des œdèmes des membres inférieurs.

Quinocardine : intolérance.

NÉRIOL : 5 mg :

- perte de poids de 2 kg;
- pas d'action sur la diurèse;
- pas d'action sur l'E.C.G.

Huit jours après l'arrêt du traitement, le pouls est à 96.

OBSERVATION N° 42

R... Pierre, soixante-deux ans.

Défaillance cardiaque chez un bronchiteux avec arythmie complète, œdèmes importants des membres inférieurs, épanchements pleuraux.

NÉRIOL : 16,8 mg. Théobromine les premiers jours du traitement :

- perte de 13 kg en un mois;
- diurèse très accrue de 0,500 l à 2 litres;
- pouls passe de 80 à 70;
- plèvres asséchées.

Un mois et demi après l'arrêt du traitement : état toujours satisfaisant.

Digitaline précédemment instituée avait entraîné :

- une perte de poids de 4 kg;
 - pouls passe de 100 à 60;
- mais rapidement reprise des signes.

Le résultat obtenu avec le NÉRIOL est certainement supérieur.

OBSERVATION N° 43

M... François, soixante-deux ans.

Chez un syphilitique, tachyarythmie complète, dyspnée d'effort.

NÉRIOL : 26 suppositoires ;

— pas de perte de poids ;

— diurèse passe de 1 litre à 0,750 litre ;

— pouls entre 120 et 140.

Digitaline : 100 gouttes : effet diurétique et bradycardisant net.

OBSERVATION N° 44

C... Gaston, quarante-six ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec œdèmes des membres inférieurs, hépatomégalie, dyspnée, bruit de galop, bloc de branche droit.

Première cure de digitaline : 120 gouttes :

— perte de poids de 16 kg ;

— diurèse passe de 0,500 l à 7 litres ;

— le pouls reste à 130.

Deuxième cure de digitaline : 130 gouttes, immédiatement après :

— poids et diurèse stabilisés ;

— toujours aucune influence sur le pouls.

Oléandrine : 22 mg : ralentissement notable mais momentané du pouls : 100 — 80 — 100.

Apparition d'un rythme bigéminé.

OBSERVATION N° 45

M... Marcel, quarante et un ans.

Cardiaque noir avec œdème important. Hépatomégalie, galop droit.

NÉRIOL : 1,6 mg par jour. Le traitement doit être interrompu au quatrième jour pour vomissements.

OBSERVATION N° 46

F... Antoine, cinquante-sept ans.

Cardiaque noir.

Arrêt NÉRIOL au troisième jour pour vomissements.

OBSERVATION N° 47

B... Georges, soixante-quatre ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec arythmie complète, ni œdème, ni hépatomégalie.

NÉRIOL : 5,7 mg — arrêt du traitement pour diarrhée :

— perte de poids de 1 kg;

— diurèse passe de 0,250 l à 1,250 litre;

— pouls passe de 130 à 80.

OBSERVATION N° 48

A. B... Henri, cinquante-quatre ans.

Insuffisance ventriculaire gauche chez un asthmatique.

Pas d'œdème — galop — hépatomégalie.

NÉRIOL : 7,8 mg :

— perte de poids de 2 kg;

— diurèse passe de 0,500 à 3 litres;

— pouls passe de 100 à 80.

Dès la fin du traitement, le pouls remonte à 100.

OBSERVATION N° 49

R... Charles, soixante ans.

Insuffisance cardiaque d'étiologie imprécise.

Intolérance à la digitaline et au NÉRIOL.

OBSERVATION N° 50

L... Jacques, quarante-sept ans.

Cardiopathie rhumatismale décompensée avec arythmie complète.

NÉRIOL (12 mg) — effet spectaculaire :

— perte de poids de 1,200 kg;

— diurèse passe de 0,500 l à 1,500 litre;

— pouls passe de 80. à 60.

Dès la fin du traitement, pouls et diurèse reprennent leur taux initial.

Sorti en bon état, le malade reviendra quelques jours plus tard mourir dans un tableau d'œdème aigu du poumon.

Digitaline précédemment instituée sans effet (mais pas de régime de restriction liquidienne et chloruré sodique).

OBSERVATION N° 51

T... Alexandre, cinquante et un ans.

Cardiaque noir en insuffisance ventriculaire droite avec galop droit, œdèmes importants.

NÉRIOL : 6 mg.

Décès au cinquième jour du traitement sans que l'on ait pu noter un effet appréciable.

OBSERVATION N° 52

C... Maurice, soixante-cinq ans.

Cardiopathie artérielle décompensée (maladie de Hodgson) avec œdème des membres inférieurs, hépatomégalie, bloc de branche gauche, extrasystoles.

NÉRIOL :

Première cure : 13,4 mg — action très nette :

— perte de poids de 3 kg;

— diurèse passe de 0,500 l à 2 litres;

— pouls passe de 70 à 60.

Mais l'effet est très temporaire et dès l'arrêt reprise de tous les signes.

Deuxième cure : faite *in extremis* : pas d'effet — décès.

OBSERVATION N° 53

O... Alonso, quarante-sept ans.

Cardiopathie mitrale en arythmie complète. Pas d'œdème, pas d'hépatomégalie.

NÉRIOL (5,4 mg) : effet net mais transitoire :

— perte de poids de 1 kg;

— diurèse passe de 0,750 l à 2 litres, puis 1,500 l;

— pouls passe de 100 à 50.

Dès l'arrêt du traitement, reprise des signes d'insuffisance cardiaque.

OBSERVATION N° 54

G... Fernand, quarante-huit ans.

Aortite syphilitique décompensée.

NÉRIOL (8,4 mg) : aucune action.

OBSERVATION N° 55

E... Julien, soixante-trois ans.

Insuffisance cardiaque avec anasarque et arythmie.

NÉRIOL (7,2 mg) + diurétiques :

— diurèse passe de 0,250 l à 1 litre;

— perte de poids de 10 kg;

— le pouls passe de 100 à 80.

Décès.

OBSERVATION N° 56

D... André, quarante-cinq ans.

Myocardite chez un sujet syphilitique et éthylique.

NÉRIOL (7,2 mg) sans effet.

Bruit de galop apparu en fin de cure. Décès.

OBSERVATION N° 57

R... Albert, cinquante-sept ans.

Mitralite en arythmie complète avec léger œdème malléolaire.

NÉRIOL (11,6 mg) entraîne :

— chute de poids de 1,800 kg;

— diurèse très accrue;

— pouls passe de 90 à 70.

OBSERVATION N° 58

J... Charles, soixante et un ans.

Insuffisance cardiaque avec œdème généralisé. Hépatomégalie.

Arythmie complète.

NÉRIOL : *première cure* (12 mg) : effet spectaculaire :

— état général transformé;

— perte de poids de 13 kg;

— diurèse importante mais lente de 0,250 l à 2 litres;

— pouls passe de 120 à 60.

Deuxième cure : reprise des signes après reprise du régime chloruré :

— perte de poids de 3,600 kg;

— diurèse passe de 0,500 l à 2 litres pour redescendre à 0,500 litre.

OBSERVATION N° 59

F..., soixante-neuf ans (femme).

Insuffisance cardiaque avec souffle systolique et arythmie complète.

NÉRIOL : dose totale 17,400 mg :

- pas d'effet sur le poids et la diurèse;
- le pouls est abaissé de 80 à 62.

OBSERVATION N° 60

R..., quarante-huit ans (homme).

Flutter 2/1.

NÉRIOL : 17,4 mg. Dose quotidienne ayant été portée jusqu'à 3 mg :

- perte de poids de 2,700 kg;
- diurèse se maintient à 1,250 litre;
- pouls passe de 150 à 58.

Passage en fibrillation après 14,2 mg.

Retour au rythme sinusal après 15,2 mg.

OBSERVATION N° 61

L..., quarante-cinq ans (femme).

Cardiopathie artérielle décompensée avec galop. Epanchement bilatéral.

NÉRIOL : 13 ampoules intraveineuses :

- poids passe de 51,500 kg à 48,600 kg (ponction pleurale de 1,700 litre);
- diurèse passe de 1 litre à 1,250 litre;
- pouls s'abaisse de 116 à 92.

OBSERVATION N° 62

M..., soixante-dix ans (femme).

Cardiopathie artérielle décompensée, anasarque.

NÉRIOL : 2,4 mg. Bloc de branche gauche. Intolérance. Ouabaine préalablement instituée a été sans effet.

OBSERVATION N° 63

H..., quatre-vingts ans (homme).

Insuffisance cardiaque avec arythmie complète.

NÉRIOL (24,8 mg) + Novurit :

— le poids passe de 82 kg à 64 kg (ponction de 3,100 litre) ;

— diurèse passe de 0,500 l à 1,250 litre ;

— pouls s'abaisse de 92 à 52.

Ouabaine consécutive : tendance au bigéminisme.

OBSERVATION N° 64

B..., quarante-neuf ans (homme).

Cardiopathie artérielle décompensée.

NÉRIOL : *première cure* : 12,4 mg en comprimés. Intolérance, cependant :

— poids passe de 75,200 kg à 74,700 kg ;

— diurèse passe de 1 litre à 2 litres ;

— pouls passe de 120 à 84.

Le NÉRIOL en gouttes n'est supporté qu'à la dose de 40 gouttes *pro die* qui est inefficace.

OBSERVATION N° 65

C..., Colette, dix-sept ans et demi.

Rétrécissement mitral en asystolie globale avec œdème, hépatomégalie.

NÉRIOL : 4,8 mg en gouttes.

En comprimés gluténisés : 54,8 mg (le traitement commencé le 28 novembre 1951 est toujours poursuivi à la date du 18 janvier 1952).

Association avec théobromine.

Amélioration lente mais nette.

En un mois, le pouls passe de 102 à 88, puis 76. En même temps, le galop disparaît, la dyspnée rétrocede.

Le malade sort amélioré.

L'ouabaïne + sérum glucosé préalablement institués n'avaient pas réussi à ralentir le pouls.

Le NÉRIOL a été parfaitement supporté et très efficace.

OBSERVATION N° 66

D... Louise, soixante-dix-sept ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec galop.

Digitaline non tolérée (vomissements, nausées).

Ouabaïne :

— le pouls est maintenu à 80;

— diurèse en moyenne à un litre;

— galop perçu par intermittence.

NÉRIOL : non supporté en gouttes est admirablement supporté en comprimés.

Mise à la dose quotidienne de 10 comprimés depuis le 29 octobre 1951 (toujours en traitement à la date du 18 janvier 1952).

Le NÉRIOL représente chez cette malade une médication d'entretien efficace et bien tolérée, maintenant le résultat obtenu avec l'ouabaïne.

OBSERVATION N° 67

G... Marie.

Arythmie complète avec défaillance cardiaque chez une ancienne hypertendue ayant également des antécédents rhumatismaux.

NÉRIOL (12,4 mg) : intolérance.

La digitaline est bien supportée, le pouls est abaissé de 84 à 64. L'arythmie persiste.

OBSERVATION N° 68

Monsieur D..., quarante-sept ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec bruit de galop chez un ancien hypertendu emphysémateux.

Le malade suit pendant plusieurs années de nombreux traitements qui se révèlent tous inefficaces. Au bout de trois ans, un éminent cardiologue décide de faire ligaturer la veine cave inférieure. C'est alors que son médecin traitant entreprend une cure de NÉRIOL (8 comprimés par jour pendant quinze jours).

On note rapidement une amélioration de la diurèse et de la dyspnée.

Vu en janvier 1951 par le Professeur MOUQUIN qui constate un souffle mitro-aortique sur un cœur régulier, œdème du membre inférieur droit — râles aux bases.

Orthodiagramme, diamètre transversal = 19,3 cm.

Le NÉRIOL est poursuivi trois jours par semaine.

Juin 1951. — Malade infiniment mieux. Aucune dyspnée, aucun œdème. Diamètre transversal du cœur = 17 cm.

Janvier 1952. — Excellent état, le malade a repris son travail.

Donc, ce sujet, quasiment infirme, ne réagissant à aucun traitement, s'est trouvé remarquablement amélioré par le NÉRIOL. Il mène une vie normale.

ETUDE DE L'EFFET CARDIO-VASCULAIRE

L'action cardio-vasculaire du NÉRIOL se manifeste par :

- un ralentissement du pouls
 - une augmentation de la diurèse
- avec chute de poids et amélioration des signes périphériques d'insuffisance cardiaque.

1° ACTION BRADYCARDISANTE.

Nous pouvons dire que l'effet bradycardisant représente l'effet le plus net, le plus précoce, le plus fréquent du NÉRIOL.

a) *Pourcentage :*

Sur nos 67 malades, on constata que le NÉRIOL eut un effet bradycardisant dans 47 cas = 70 %.

b) *Date d'apparition de l'effet bradycardisant :*

Il se manifeste dès le début du traitement. Il n'est pas rare de voir un pouls à 120 s'abaisser à 80 au deuxième jour du traitement, puis à 60. Dans l'ensemble, le pouls a atteint son taux minimum au cinquième-septième jour. Désormais, il est stabilisé ou il remonte légèrement.

c) *Durée d'action :*

Elle est courte et trop souvent nous avons vu un pouls abaissé à 60 remonter à 120 deux jours après l'arrêt du traitement.

d) *Trouble du rythme :*

Nous n'avons pas vu personnellement un rythme irrégulier revenir au rythme sinusal sous l'influence du NÉRIOL. (Nous mentionnerons dans un chapitre spécial le cas des flutters.)

2° EFFET DIURÉTIQUE.

Chez certains de nos malades, le traitement par le NÉRIOL fut associé à un traitement diurétique (théobromine, diurétiques mercuriels) ; mais chez de nombreux sujets le NÉRIOL fut administré seul.

Dans 29 cas, on constata un effet diurétique remarquable et nous pouvons dire que l'action diurétique est intense et *supérieure à celle de la digitaline*. Nous décrirons les cas les plus démonstratifs.

— *Observation n° 4* (sans diurétique) : la diurèse s'élève à 2,700 litres, puis 3 litres, les deuxième, troisième et quatrième jour du traitement.

— *Observation n° 12* (sans diurétique) : la diurèse atteint 2 litres et plus les cinquième et sixième jour de la cure.

— *Observation n° 37* (sans diurétique) : jeune fille de dix-sept ans atteinte de maladie mitrale avec œdèmes — hépatomégalie ++.

Sous l'influence du NÉRIOL, la diurèse passe de 0,250 litre à 3,250 litres le cinquième jour du traitement avec perte de poids de 7,300 kg.

La malade suivit d'autres cures de NÉRIOL alors qu'elle n'avait plus d'œdèmes. L'effet diurétique fut alors moins sensible.

— *Observation n° 48* (sans diurétique) : la diurèse passe de 0,500 litre à 3 litres les troisième, quatrième, cinquième jours du traitement. Cet effet diurétique s'accompagne d'une chute de poids avec fonte des œdèmes, régression du volume du foie, disparition des râles d'encombrement bronchique, amélioration de la dyspnée.

On enregistre ainsi des pertes de poids de 4 kg, 5 kg, 6 kg, 8 kg, 11,200 kg, 12,900 kg, 15 kg, pour des traitements s'étendant sur un laps de temps allant de dix jours à trois semaines.

Date d'apparition de cet effet diurétique. — Il se manifeste dès les deuxième-troisième jours du traitement, atteint en général son acmé aux troisième, quatrième, cinquième jour, puis diminue mais se fait sentir pendant toute la cure.

DUREE D'ACTION DE CET EFFET CARDIO-VASCULAIRE

Nous n'avons pas pu suivre de façon précise cette durée d'action chez tous nos malades, soit qu'ils sortent après une cure de NÉRIOL efficace, soit que le traitement par l'Oléandrine fut immédiatement suivi par un traitement tonicardiaque différent.

Cependant, nous pouvons dire que si l'action du NÉRIOL est rapide du fait de son pouvoir de résorption facile, sa durée d'action est courte étant donné son faible pouvoir d'accumulation.

En effet, dès l'arrêt du traitement, il est relativement fréquent de constater :

- une réascension de la courbe du pouls;
- une descente de la courbe de diurèse;
- une réapparition des signes périphériques d'insuffisance cardiaque avec dyspnée.

C'est dire alors la nécessité d'un traitement d'entretien régulier ou la nécessité de cures successives.

Chez trois de nos malades, les signes d'insuffisance cardiaque reprenant dès l'arrêt du traitement, les cures furent successives :

- espacées de huit jours (n° 37, 40);
- espacées de dix jours (n° 32).

RESULTATS GENERAUX ET INDICATIONS

L'étude de nos 68 cas montre que dans 31 cas le NÉRIOL eut une action cardio-vasculaire nette :

Observations n^{os} : 1, 2, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 18, 19, 24, 26, 27, 30, 32, 33, 34, 37, 40, 42, 48, 50, 52, 53, 55, 57, 58, 60, 63, 65, 68.

TRAITEMENTS D'ENTRETIEN.

De plus, notons 3 observations (n^{os} 10, 15, 66). Le NÉRIOL eut alors une action comme tonicardiaque d'entretien.

DESCRIPTION DES CAS LES PLUS REMARQUABLES.

Observation n^o 1. — Homme de soixante ans atteint de cardiopathie artérielle décompensée.

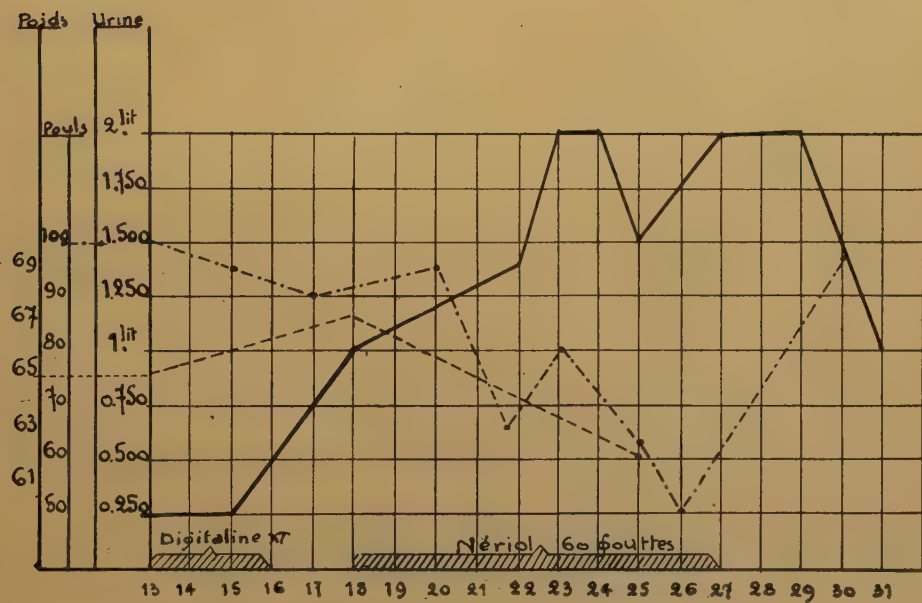
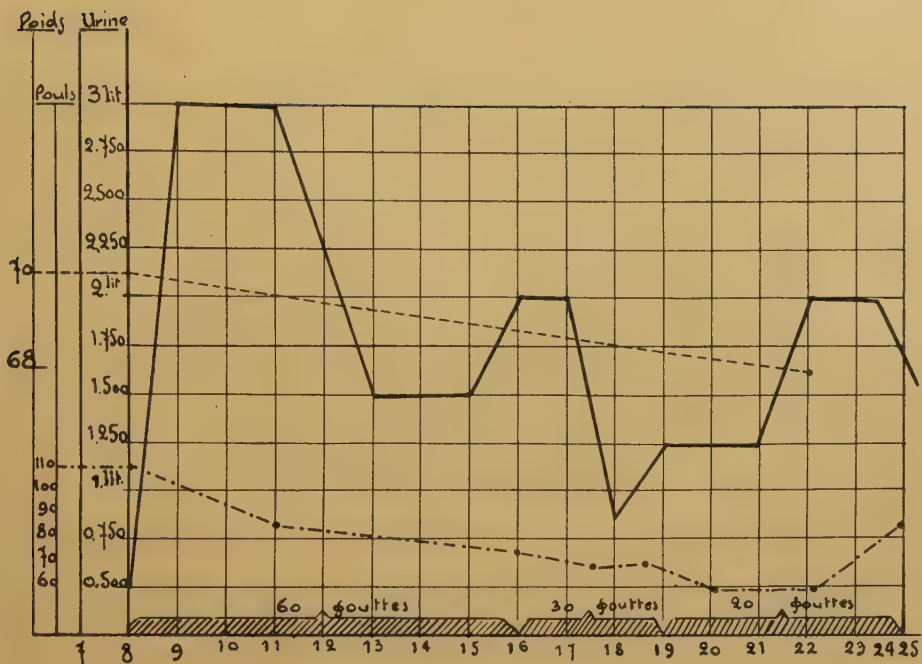
NÉRIOL à la dose de 12,2 mg sans diurétique : effet remarquable :

- perte de poids de 2 kg;
- diurèse atteint rapidement 3 litres;
- pouls passe de 110 à 70.

Observation n^o 12. — Défaillance cardiaque chez un homme de cinquante-deux ans.

12,2 mg de NÉRIOL administrés en neuf jours, font passer en quatre jours :

- la diurèse de 1 litre à 2 litres;

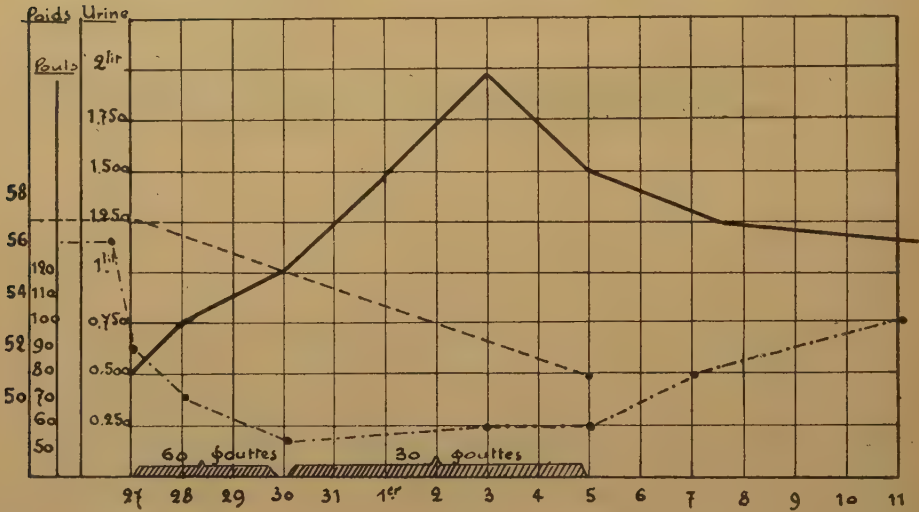


- pouls abaissé en six jours de 90 à 52;
- perte de poids de 5,400 kg;
- dyspnée diminuée.

Observation n° 34. — Femme de quarante-cinq ans.
Insuffisance cardiaque avec œdème des membres inférieurs, hépatomégalie.

7,2 mg de NÉRIOL administrés en neuf jours :

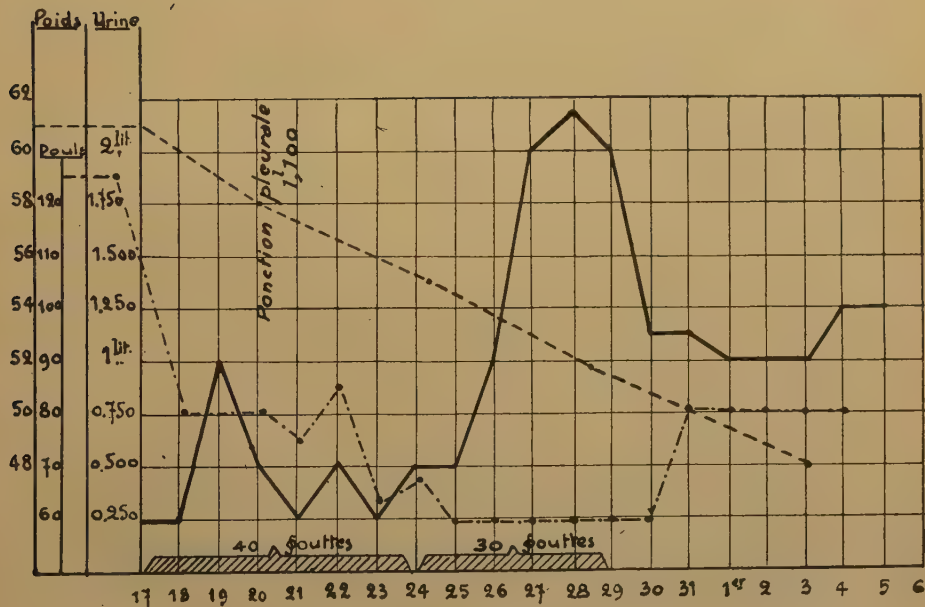
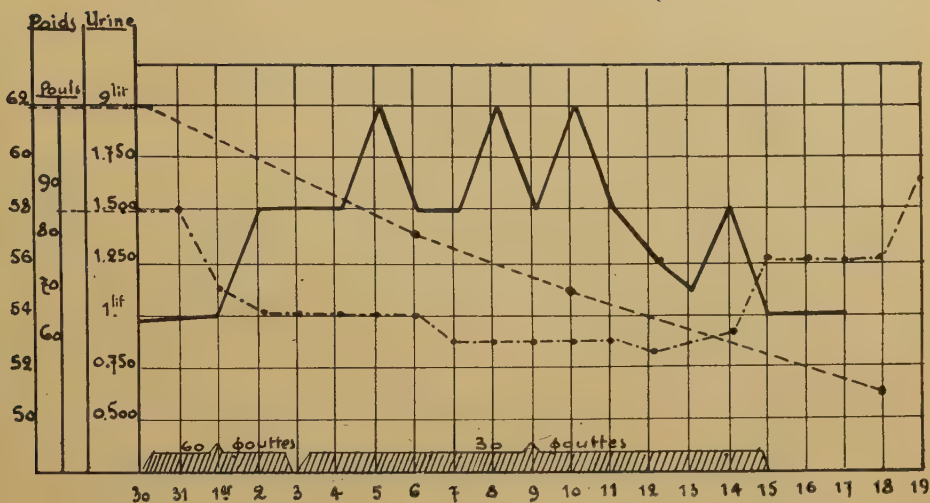
- perte de poids de 7 kg;
- diurèse passe de 0,500 litre à 1,500 litre;
- pouls passe de 126 à 60;
- disparition des signes d'insuffisance cardiaque.



Observation n° 50. — Homme de quarante-sept ans.
Cardiopathie mitrale décompensée.

12 mg de NÉRIOL administrés en seize jours ont un effet spectaculaire :

- perte de poids de 10,200 kg;
- diurèse passe de 0,500 litre à 1,500 litre;
- pouls passe de 80 à 60.



Observation n° 58. — Homme de soixante et un ans. Etat sérieux d'insuffisance cardiaque avec Cheynes-Stokes. Œdèmes généralisés.

12 mg de NÉRIOL en douze jours :

- chute de poids de 13 kg en dix-sept jours;
- diurèse passe de 0,250 litre à 2 litres (après un temps de latence peut-être expliqué par l'existence d'un épanchement pleural important).

CONCLUSIONS

De l'étude de ces résultats généraux, nous tirerons des conclusions quant aux indications du NÉRIOL.

Ce tonicardiaque fut employé chez des malades présentant des cardiopathies les plus diverses :

- insuffisances ventriculaires gauches, à cœur régulier avec bruit de galop;
- asystolie des mitraux;
- cardiopathies artérielles décompensées, d'origine hypertensive, coronarienne, aortique;
- flutters.

En classant nos malades par catégories, nous avons :

- | | |
|---|--------|
| 1° insuffisances cardiaques avec trouble du rythme | 14 cas |
| 2° insuffisances cardiaques à cœur régulier avec ou sans bruit de galop | 10 cas |
| 3° insuffisances cardiaques des mitraux avec ou sans trouble du rythme | 16 cas |
| 4° flutters | 3 cas |

Nous avons naturellement éliminé les sujets intolérants au NÉRIOL et diverses cardiopathies plus difficiles à classer, de même que les n°s 10, 15, 66 (insuffisance cardiaque avec bruit de galop. NÉRIOL = traitement d'entretien).

Voyons maintenant les 31 succès. Ils comprennent :

- 9 insuffisances cardiaques avec trouble du rythme;
- 6 insuffisances cardiaques à cœur régulier (dont 3 avec bruit de galop);
- 13 affections mitrales décompensées (dont 8 avec trouble du rythme).

De ces chiffres, nous pouvons conclure que le NÉRIOL trouve sa principale indication dans l'insuffisance cardiaque avec trouble du rythme et essentiellement dans l'insuffisance cardiaque des mitraux.

Son succès est encore très net sur les cœurs réguliers en insuffisance cardiaque. Nous reviendrons sur ce point.

ACTION DU NÉRIOL SUR LE FLUTTER AURICULAIRE

L'on sait que la digitaline est douée du pouvoir de réduire le flutter auriculaire ou tout au moins de le convertir en fibrillation. C'est là une vertu hautement spécifique de la digitaline. Or, cette vertu si spécifique, le NÉRIOL la possède également et sans doute est-ce là le point qui rapproche le plus ces deux tonicardiaques.

Parmi nos malades, nous avons eu 5 cas de flutters auriculaires : observations n^{os} 9, 14, 25, 13, 60.

Chez 2 malades (n^{os} 14 et 25), le NÉRIOL ne fut pas toléré et la dose de 8 mg n'eut aucune influence sur le flutter.

Action de la digitaline efficace chez le n^o 25 : passage en arythmie complète.

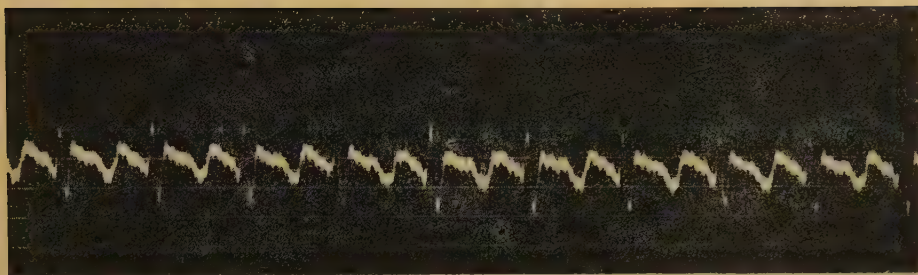
Echec semblable de la digitaline chez le n^o 14.

Les 3 autres cas furent un réel succès.

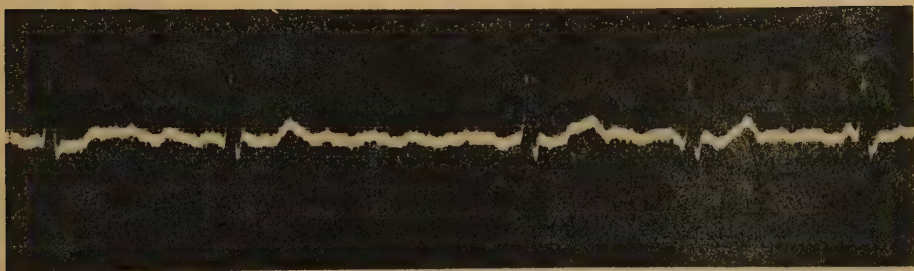
Observation n^o 9. — 21 mg. Passage en arythmie complète. 39 mg (dose totale). Retour au rythme sinusal.

Observation n^o 13. — Passage en flutter impur au septième jour du traitement, la dose totale étant de 11 mg.

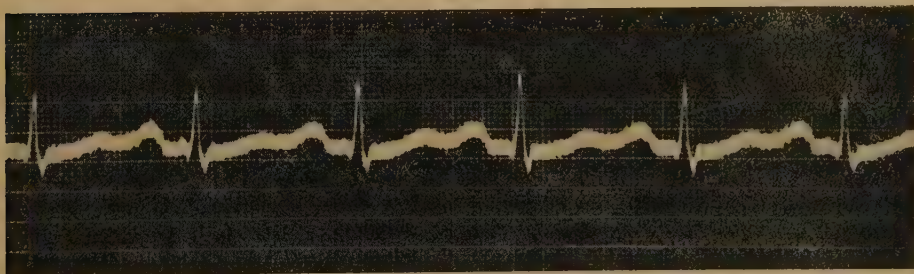
OBSERVATION N° 9



AVANT LE TRAITEMENT : Flutter 2/1



Après 21 mg de NÉRIOL fibrillation auriculaire et Arythmie complète



Après une deuxième cure de 18 mg de NÉRIOL. Retour au rythme sinusal

Observation n° 60. — Passage en fibrillation après 14,2 mg de NÉRIOL. 1 mg supplémentaire entraîne le retour au rythme sinusal.

Notons que chez tous ces malades la dose quotidienne fut progressivement portée à 3 mg, les résultats étant suivis quotidiennement par des tracés électrocardiographiques.

ETUDE COMPAREE DU NÉRIOL ET DE LA DIGITALINE CHEZ UN MEME MALADE

Nous avons vu que, pharmacologiquement et cliniquement, NÉRIOL et digitaline se rapprochent beaucoup.

1° AU POINT DE VUE PHARMACODYNAMIQUE.

— Ce sont tous deux des excitants du vague doués d'un pouvoir bradycardisant net.

— Ils ont tous deux une action sur l'excitabilité cardiaque, celle de la digitaline étant nettement supérieure.

Caractères pharmacodynamiques les différenciant :

— La digitaline a un pouvoir de résorption plus lent, un pouvoir d'accumulation plus élevé.

2° AU POINT DE VUE CLINIQUE.

a) Leurs indications sont les mêmes :

- insuffisance cardiaque des mitraux avec trouble du rythme essentiellement;
- flutter auriculaire, vertu spécifiquement digitale et que possède également le NÉRIOL.

- b) Leur action cardio-vasculaire est semblable :
- effet bradycardisant;
 - effet diurétique.

Toutefois, deux points les séparent :

- la durée d'action de la digitaline est supérieure à celle du NÉRIOL;
 - avec la digitaline, possibilité d'atteindre le stade de saturation cardiaque (extrasystoles, rythme bigéminé précédant la fibrillation ventriculaire).
-

ETUDE CLINIQUE

Nous avons pu faire une étude comparée du NÉRIOL et de la digitaline chez plusieurs malades.

Notons tout de suite que nous avons éliminé le cas où l'une ou l'autre des médications ne fut pas supportée, et ceux où la comparaison ne fut pas véritablement possible.

Il nous reste donc à étudier 16 cas : observations n^{os} 6, 10, 12, 17, 18, 19, 24, 25, 28, 31, 32, 34, 35, 37, 42, 43.

Signalons dès maintenant le n° 10.

Sujet en insuffisance cardiaque avec œdème, gros foie, bruit de galop :

- succès de la digitaline comme traitement d'attaque;
- le NÉRIOL administré par la suite (12 mg) maintient le résultat obtenu avec la digitaline, mais dès l'arrêt, reprise des signes d'insuffisance cardiaque;
- une deuxième cure de NÉRIOL ne peut rétablir l'état du malade;
- deuxième traitement d'attaque avec l'ouabaïne : succès.

Dans ce cas donc, le NÉRIOL n'a de valeur que comme traitement d'entretien.

Les 14 autres cas seront classés de la façon suivante :

Cas où : Digitaline = échec
NÉRIOL = succès

Observation n° 12.

Insuffisance cardiaque avec tachyarythmie.

60 gouttes digitaline : aucun résultat.

NÉRIOL : efficacité ++.

Observation n° 24.

Insuffisance cardiaque avec tachyarythmie.

Digitaline : inefficace.

NÉRIOL : ++.

Observation n° 18.

Asystolie globale chez une mitrale.

Digitaline : sans effet.

NÉRIOL : effet minime, transitoire, mais certain.

Deuxième cure : inefficace.

Observation n° 28.

Insuffisance ventriculaire gauche.

Digitaline : inefficace.

NÉRIOL : première cure : effet modeste; deuxième cure : inefficace.

On peut se demander pour les deux dernières observations s'il ne s'agissait pas de sujets ne réagissant plus à la digitaline (peut-être momentanément) et chez qui le changement de médication fut susceptible d'amener une amélioration passagère.

Cas où : Digitaline = succès
NÉRIOL = échec

Observation n° 6.

Mitralite décompensée.

Observation n° 67.

Insuffisance cardiaque avec tachyarythmie.

NÉRIOL : mal supporté mais cependant en reçoit 12,4 mg : échec.

Cas où le NÉRIOL et la digitaline
eurent un effet parallèle
NÉRIOL = digitaline

Ce sont les observations n^{os} 19, 31, 32, 35. Il s'agissait, dans tous ces cas, d'affections mitrales décompensées.

— Observations n^{os} 19, 31, 32 : succès des deux tonicardiaques.

— Observations n^o 35 : échec semblable des deux médications.

Cas où les deux médications furent efficaces
mais où le NÉRIOL fut supérieur à la digitaline

NÉRIOL > digitaline

Ce sont les observations n^{os} 34, 37, 42.

Observation n^o 34.

Mitralite décompensée.

— Digitaline + 1 piqûre de Novurit intraveineux : efficacité mais persistance d'une légère dyspnée et d'une légère hépatomégalie.

— NÉRIOL a un effet diurétique net, disparition des signes périphériques et de l'insuffisance cardiaque.

Observation n^o 37.

Asystolie globale chez une mitrale.

— Digitaline (160 gouttes) : action bradycardisante mais faible action diurétique.

— NÉRIOL : efficacité remarquable; la malade n'ayant eu aucun diurétique, la courbe d'urine passe de 0,250 litre à 3,250 litres.

Effet bradycardisant net (120-60).

Observation n° 42.

Malade atteint d'insuffisance cardiaque avec arythmie complète.

— Digitaline : efficace mais action éphémère et un épanchement pleural doit être ponctionné trois fois.

— NÉRIOL : effet spectaculaire :

— chute de poids de 13,100 kg;

— plèvre asséchée.

Un mois et demi après l'arrêt, l'état est toujours satisfaisant.

Cas où les deux médications furent efficaces
mais où le NÉRIOL eut un effet inférieur

NÉRIOL < digitaline

Ce sont les observations n° 17 et 43.

Observation n° 17.

Affection mitrale.

— Digitaline : effet bradycardisant supérieur; effet diurétique un peu moins net.

Observation n° 43.

Tachyarythmie chez un syphilitique.

CONCLUSIONS

En fait, les indications du NÉRIOL et de la digitaline sont les mêmes.

Le NÉRIOL peut échouer là où la digitaline réussit et inversement.

D'une façon générale, l'on peut dire que le NÉRIOL a une action plus rapide que celle de la digitaline, mais que la durée d'action est beaucoup plus courte, obligeant souvent à des cures successives, cures d'ailleurs qui n'ont aucun inconvénient à être répétées puisque le NÉRIOL n'est nullement toxique.

Cette préparation pourra donc être prescrite, soit comme thérapeutique de remplacement de la digitaline, soit comme thérapeutique d'appoint.

Elle peut toujours être prescrite sans inconvénient immédiatement après une cure de digitaline et elle constitue une médication d'entretien remarquable.

De plus, il nous semble que le NÉRIOL puisse, dans une certaine mesure, renforcer le pouvoir de la digitaline. En effet, lors des progrès d'une cardiopathie, ce cardiotonique peut devenir moins apte à réduire les signes d'insuffisance cardiaque. Il y a alors sans doute intérêt à prescrire une cure de NÉRIOL de dix à quinze jours qui rendra par la suite le sujet à nouveau franchement sensible à la digitaline.

ETUDE COMPAREE DE L'OUABAIN ET DU NÉRIOL CHEZ UN MEME MALADE

Nous n'avons pu faire l'étude comparée de ces deux tonicardiaques que chez 8 sujets.

Ce sont les observations n^{os} 5, 10, 15, 23, 28, 61, 65, 66.

Nous pouvons classer ces 8 cas de la manière suivante :

Cas où : NÉRIOL == échec
 Ouabaïne == succès

Ce sont les observations n^o 23, 61, toutes deux étant des cardiopathies artérielles avec bruit de galop.

Cas où : NÉRIOL == succès
 Ouabaïne == échec

Observation n^o 65.

Asystolie globale avec galop chez une mitrale.

Echec des deux médications

Observation n^o 5.

Insuffisance cardiaque avec bruit de galop et anasarque généralisé.

Observation n^o 28.

Cardiopathie artérielle en insuffisance ventriculaire gauche.

Cas où : l'ouabaïne est un traitement d'attaque
le NÉRIOL un traitement d'entretien

Observations n^{os} 10, 15, 66.

Il s'agit dans ces trois cas de cardiopathie artérielle décompensée avec bruit de galop.

CONCLUSIONS

Cette étude n'a pu porter malheureusement que sur un petit nombre de cas.

Toutefois, nous croyons pouvoir dire, d'après notre expérience, que les insuffisances cardiaques à cœur régulier, avec ou sans bruit de galop, relèvent plus volontiers de l'ouabaïne que du NÉRIOL.

Certes, l'action de ce dernier s'est montrée efficace, nous l'avons vu lors de notre étude sur les résultats généraux (6 succès sur 10). Toutefois, l'ouabaïne a, nous semble-t-il, une action supérieure.

Par contre, une fois le cœur rétabli par l'ouabaïne, le NÉRIOL se révèle être une excellente médication d'entretien.

Ce point a également été souligné par de nombreux auteurs.

ETUDE DE LA TOLERANCE

L'étude de la tolérance sera un point important de notre étude générale sur l'Oléandrine puisqu'elle nous permettra de montrer qu'il s'agit là d'une médication de toxicité nulle, dont le pouvoir d'accumulation est faible.

1° NATURE DE CES TROUBLES.

S'il ne nous a jamais été permis de constater des incidents cardiaques sérieux rendant ce produit délicat à manier, par contre il nous a trop souvent été donné l'occasion de constater des effets digestifs fâcheux rendant parfois nécessaire l'arrêt d'un traitement qui se montrait souvent déjà efficace.

Ces troubles digestifs consistent en nausées, vomissements, diarrhées. Ils n'ont jamais présenté de caractère de gravité, ayant toujours cessé immédiatement avec l'arrêt du traitement.

2° DATE D'APPARITION DE CES TROUBLES.

Ils apparaissent en général dès le début de la cure. Il ne s'agit donc pas d'un signe d'accumulation en rapport avec la dose totale ingérée. Il semble plutôt s'agir d'une sensibilité individuelle en relation avec la dose quotidienne prescrite.

I. — L'INTOLERANCE DIGESTIVE REDHIBITOIRE

Sur nos 68 malades, le traitement dut être interrompu 18 fois, soit que l'intolérance fut totale, soit que la dose tolérée fut désormais inefficace car trop faible.

Ce sont les observations n^{os} 3, 7, 14, 20, 21, 22, 25, 29, 35, 36, 45, 46, 47, 49, 62, 64, 67.

1° *Forme sous laquelle le NÉRIOL était prescrit :*

Tous ces sujets recevaient le NÉRIOL sous forme de gouttes.

2° *Dose quotidienne :*

— Pour certains, elle était de 80 gouttes (observations n^{os} 25, 45, 46).

— Pour d'autres, de 60 gouttes (observations n^{os} 7, 20, 21, 22, 29, 35, 36, 38, 47, 49, 64).

— Un était à la dose de 40 gouttes *pro die* (observation n^o 6).

— Un supporta la dose quotidienne de 30-35 puis 60 gouttes. Apparition de vomissements à partir de 75 gouttes (observation n^o 14).

3° *Relation de l'intolérance avec la forme et la diminution de la dose :*

— Chez un sujet, l'intolérance persiste malgré le passage aux comprimés (observation n^o 14).

— Chez un sujet, intolérance aux comprimés. Passage aux gouttes. L'intolérance persiste (observation n^o 64).

— Chez certains sujets, l'intolérance persiste malgré la diminution de la dose quotidienne (observation n^{os} 36, 38, 46, 47).

— Chez 3 sujets, tolérance par diminution de la dose quotidienne, mais cette dose devient alors inefficace (observations n^{os} 29, 35, 64).

— Chez les autres sujets, la ration quotidienne ne fut pas diminuée (observations n^{os} 3, 7, 20, 21, 22, 25, 45, 62, 67). Il s'agissait dans certains cas de sujets en état d'insuffisance cardiaque grave et chez qui l'emploi d'un tonicardiaque se montrait urgent.

4° *Effet des médications symptomatiques :*

Nous avons essayé contre les vomissement la belladone. Elle s'est montrée inefficace. Nous nous proposons d'essayer l'opium pour lutter contre la diarrhée. Nous ne pouvons encore rien dire de cette médication.

5° *Effet du NÉRIOL chez les sujets intolérants :*

Le NÉRIOL eut un effet bradycardisant avant l'apparition des troubles (observations n^{os} 3, 20, 25). Chez le n^o 36, le traitement est continué malgré l'apparition de diarrhée. L'action bradycardisante se fait sentir.

Chez 3 autres malades, le NÉRIOL eut une action non seulement bradycardisante, mais également diurétique (observations n^{os} 29, 47, 64).

Observation n^o 29.

Malade de quarante-cinq ans. Affection mitrale décompensée en insuffisance ventriculaire droite.

NÉRIOL + Novurit : deux jours à 60 gouttes *pro die* entraînent vomissements, mais :

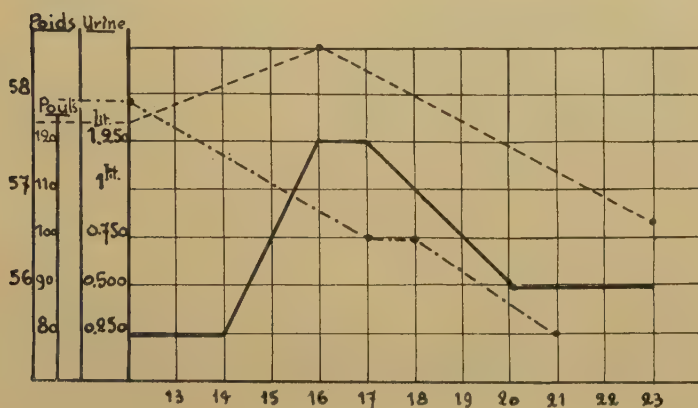
- perte de poids de 5 kg en cinq jours;
- diurèse passe de 1 litre à 2 litres;
- pouls s'abaisse de 120 à 56.

Le traitement n'est supporté qu'à la dose quotidienne de 30 gouttes qui est moins efficace.

Observation n° 47.

Homme de soixante-quatre ans.

Cardiopathie artérielle décompensée avec arythmie complète.



NÉRIOL : dose quotidienne de 60 gouttes fut mal supportée, abaissée à 30 gouttes, l'intolérance persiste.

Médication abandonnée pour l'ouabaïne intraveineuse. Néanmoins :

— poids	57 kg	56,600 kg
— urine	0,250 litre	1,250 l
— pouls	130	80

Observation n° 64.

Cardiopathie artérielle décompensée.

NÉRIOL : première cure : 12 mg en comprimés — intolérance. Cependant :

- poids passe de 75 kg 200 à 74 kg 700;
- diurèse passe de 1 litre à 2 litres;
- pouls passe de 120 à 84.

Le NÉRIOL en gouttes n'est supporté qu'à la dose de 40 gouttes qui est inefficace.

II. — INTOLERANCE DIGESTIVE RELATIVE

Chez dix de nos malades on nota une intolérance digestive passagère nécessitant une modification dans le mode d'administration de la thérapeutique qui fut alors très bien tolérée. Ce sont les observations n^{os} 8 - 27 - 34 - 37 - 39 - 44 - 48 - 50 - 64 - 66.

1) EFFET DE L'INTERRUPTION TEMPORAIRE DU TRAITEMENT :

Chez un sujet la dose quotidienne de 60 gouttes dut être interrompue deux jours pour diarrhée et put être reprise immédiatement sans inconvénients (obs. n^o 8).

2) EFFET DE LA DIMINUTION TEMPORAIRE DE LA DOSE QUOTIDIENNE :

Chez un sujet, la dose quotidienne de 80 gouttes entraîne une diarrhée légère. Après être resté quelques jours à 60 gouttes, le malade fut remis sans incident à la dose quotidienne initiale (obs. n^o 44).

3) EFFET DE LA DIMINUTION DE LA DOSE QUOTIDIENNE:

Chez 8 sujets, la diminution de la dose quotidienne suffit à faire disparaître l'intolérance, le traitement demeurant encore efficace (obs. n^{os} 27 - 34 - 37 - 39 - 48 - 50 - 66).

Notons qu'avant de diminuer la dose quotidienne, l'on peut fractionner la dose prescrite en prises plus nombreuses.

III. — INTOLERANCE CARDIAQUE

Dans un rapport lu au *XIII^e Congrès de la Société Italienne de Cardiologie* (Naples, mars-avril 1951), le Docteur Mario RAVERA résuma ainsi son étude des altérations électrocardiographiques causées par le NÉRIOL :

Administré à 10 cardiaques décompensés et à 5 sujets sains à la dose de 1,2 mg par jour pendant cinq jours, le NÉRIOL fut bien toléré et modifia l'électrocardiogramme de la façon suivante :

1) CHEZ LES CARDIOPATHES. — La durée de *PQ* fut allongée dans 4 cas, inchangée dans 1 cas. Celle de *QT* fut réduite dans tous les cas (raccourcissement de la systole). L'intervalle *ST* subit une dénivellation d'à peu près égale fréquence sur les dérivations de Einthoven, sur les unipolaires des membres et sur les précordiales. Elle fut négative en *aVF*, en précordiales gauches et en D^{2-3} ; positive en *aVR* par sa forme, elle ne se différenciait pas, en fait, de celle observée avec la digitale. L'onde *T* fut inversée en D^{2-3} , en *aVF* et en V^{6-6} dans les deux cas, diminuée d'amplitude dans les autres cas (surtout en précordiales gauches) et parfois diphasique ($\div$), les modifications étant généralement maximales quand la dénivellation de *ST* était plus marquée.

A la cessation du médicament, ces altérations s'atténuaient et ne tardèrent pas à disparaître, alors même que se maintenait le ralentissement cardiaque.

Celui-ci fut notable (parfois accompagné d'extrasystoles), tant en cas de rythme normal que de fibrillo-flutter. Des fréquences, généralement supérieures à 100 furent ramenées à 70-80 (sauf un seul cas de rythme à 170 qui fut abaissé à 130).

2) CHEZ LES SUJETS SAINS. — La seule observation faite fut la réduction d'amplitude de T en précordiales gauches sans aucune modification de la fréquence ni de la durée de PQ et de QT ni du segment ST .

En résumé, conclut RAVERA, les modifications électrocardiographiques provoquées chez les cardiaques par des doses thérapeutiques normales de NÉRIOL se sont montrées du même type que celles observées avec la digitale (ou le strophantus), sauf qu'elles furent moins fréquentes, moins intenses et moins durables; elles le furent d'ailleurs encore moins chez les sujets sains que chez les cardiaques.

ETUDE PERSONNELLE.

Nous n'avons jamais noté d'accidents de saturation cardiaque se rapprochant de ceux observés avec la digitaline :

- pas de bradycardie alarmante;
- pas de raccourcissement du complexe QT ;
- pas de décalage curviligne de ST .

Sur nos 68 malades, le NÉRIOL a entraîné une seule fois un rythme bigéminé (observation n° 44).

En fait, nous pouvons dire que le NÉRIOL n'entraîne pas le bigéminisme. C'est là un fait important à souligner. De plus, il n'entretient pas le bigéminisme digitalique. Un malade chez qui la médication digitalique a dû être suspendue pour apparition d'un rythme couplé, peut être soumis, sans danger, à une cure d'Oléandrine.

Extrasystoles — Chez 2 de nos 68 malades, il y eut apparition d'extrasystoles au cours du traitement (observations n° 3 et 65).

Observation n° 3.

Le traitement fut interrompu pour intolérance digestive simultanée.

Observation n° 65.

Les extrasystoles disparurent spontanément sans que la cure fut interrompue.

CONCLUSIONS

Au cours de notre étude, l'intolérance digestive s'est montrée être d'une relative fréquence. Il n'y a jamais eu aucun incident grave, mais il est regrettable d'avoir dû trop souvent renoncer à l'emploi d'une médication très efficace.

Nous devons souligner que cette intolérance est fréquemment en relation avec l'intensité de la dose quotidienne prescrite. Avant de renoncer au traitement, il faut donc, ou fractionner cette dose en plusieurs prises ou la diminuer. Ce seul geste permet parfois de continuer la cure.

De plus, notre expérimentation a été faite essentiellement avec le NÉRIOL sous forme de solution. A l'heure actuelle, il nous semble que le NÉRIOL en comprimés soit mieux toléré. Il y aurait sans doute alors intérêt à le prescrire davantage sous cette forme, tout en respectant la posologie.

— Notons qu'il n'y a aucune relation entre l'intolérance au NÉRIOL et à la digitaline. Le NÉRIOL sera même une médication précieuse chez les sujets ne pouvant supporter la digitaline.

— Mais un fait important à souligner ressort de cette étude. *Le NÉRIOL n'entraîne pas d'incidents de saturation cardiaque.*

En pratique, pas d'extrasystoles, pas de rythme bigéminé. De plus, il n'entretient pas le bigéminisme digitalique. Il pourrait être employé sans danger chez des sujets en état de préfibrillation ventriculaire.

— Nous n'avons jamais constaté d'embolies au cours d'une cure de NÉRIOL.

*Comparaison entre l'intolérance à la digitaline
et l'intolérance au NÉRIOL*

Un point qui sépare grandement digitaline et NÉRIOL est le suivant :

Avec la digitaline, les modifications de l'électrocardiogramme : cuvette digitalique, raccourcissement du complexe *QT*, apparaissent le plus souvent avant les troubles digestifs. Avec le NÉRIOL, on ne constate en pratique que des troubles digestifs et pas de modifications du tracé électrique.

Cette absence de troubles cardiaques au cours d'une cure de NÉRIOL laisse supposer que l'on ne profite pas pleinement de l'action de ce tonicardiaque, et que l'intolérance digestive empêche d'en tirer complètement parti.

On peut, en effet, se demander s'il n'y a pas une marge d'efficacité s'étendant entre les doses entraînant des troubles digestifs et les doses *X* qui entraîneraient des troubles de saturation cardiaque, zone d'efficacité qui donnerait peut-être des résultats beaucoup plus remarquables, mais que l'on ne peut expérimenter en raison de l'impossibilité de prescrire des doses quotidiennes trop élevées.

C'est là une pure hypothèse, mais qui met encore l'accent sur la nécessité de tout mettre en œuvre pour lutter contre l'intolérance digestive.

CONTRE-INDICATIONS

1° CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES.

Il n'y en a pas. Le NÉRIOL peut toujours être administré sans danger, et sa prescription n'est jamais à redouter.

2° CONTRE-INDICATIONS ACCESSOIRES.

Ce sont celles qui découlent de l'intolérance digestive. Nous en avons parlé dans ce chapitre. Nous n'y reviendrons pas.

3° CONTRE-INDICATIONS RELATIVES.

Ce sont les cas où le NÉRIOL doit céder la place à un autre tonicardiaque :

- *digitaline* : nous avons vu que ces cas n'existaient pas *a priori*;
 - *ouabaïne* : c'est l'insuffisance cardiaque à cœur régulier avec bruit de galop, et encore il n'y a pas là une règle stricte.
-

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

I. — POSOLOGIE

Nous avons presque toujours commencé le traitement par la dose journalière de 1,2 mg donnée en quatre fois. Cette dose peut être poursuivie pendant tout le traitement. Elle peut être élevée si le traitement se révèle inefficace. Elle peut être abaissée quand l'effet maximum est obtenu au quatrième, cinquième jour.

La dose prescrite doit être fractionnée en au moins quatre prises au cours de la journée.

Traitement d'entretien : la dose quotidienne est de 0,8 mg à 1 mg :

- soit traitement continu journalier;
- soit traitement discontinu trois jours consécutifs par semaine.

II. — DUREE DU TRAITEMENT ET DOSE TOTALE PRESCRITE

Le traitement est poursuivi en moyenne pendant huit à quinze jours, la dose totale allant de 8 mg à 15 mg.

Si au bout de dix à quinze jours on constate une diminution de l'effet thérapeutique, il peut y avoir intérêt à interrompre la cure, ce qui n'empêche pas le

NÉRIOL de retrouver toute son activité douze à quinze jours plus tard par exemple.

Plusieurs de nos malades ont suivi des cures successives de NÉRIOL à intervalles de huit-dix jours.

En fait, l'on sait que le NÉRIOL ne présente aucun danger, son administration peut être prolongée, sa dose quotidienne élevée.

En conséquence, c'est la surveillance quotidienne du malade qui réglera la posologie et la durée du traitement.

Cas des flutters. — La dose quotidienne a été élevée jusqu'à 3 mg. Le traitement doit être suivi par des électrocardiogrammes.

III. — FORMES PHARMACOLOGIQUES

Tous les auteurs sont d'accord pour signaler l'*inutilité de l'emploi de la voie intraveineuse*.

CONCLUSIONS

Au cours de notre travail, le NÉRIOL a été employé sous forme de gouttes essentiellement.

Dans deux cas, le passage des gouttes aux comprimés rendit le sujet tolérant (observations n^{os} 39, 66).

Des suppositoires ne furent essayés que chez un sujet (observation n^o 43. Tachyarythmie complète chez un syphilitique). Bonne tolérance. Echec.

Les ampoules intraveineuses ne furent employées que chez un malade. Il s'agit d'une cardiopathie artérielle décompensée. Bonne tolérance. Echec.

Chez une malade, comprimés gluténisés (observation n^o 65).

Les deux malades soumis à un traitement d'entretien prennent le NÉRIOL sous forme de comprimés.

Association avec d'autres médicaments. — Les diurétiques se montrent parfois d'utiles adjuvants. Leur emploi est à recommander chez des sujets très œdématisés chez qui le NÉRIOL a, par lui-même, une action insuffisante.

Nous avons employé la théobromine et le Novurit.

NÉRIOL et autres tonicardiaques. — Etant donné le faible pouvoir d'accumulation du NÉRIOL, on peut passer sans intervalle d'un traitement au NÉRIOL à un traitement à l'ouabaïne ou à la digitaline.

De même un traitement au NÉRIOL peut suivre immédiatement une cure de digitaline ou d'ouabaïne.

CONCLUSIONS

L'Oléandrine, extraite du laurier rose, est connue depuis longtemps pour ses remarquables propriétés pharmacodynamiques :

- pouvoir vagotonisant;
- renforcement de la systole cardiaque jusqu'à l'arrêt systolique du cœur;
- son pouvoir de résorption rapide;
- son pouvoir d'accumulation faible.

Expérimentée en clinique depuis 1935, nous en avons fait une étude dans le service du Professeur MOUQUIN, étude portant sur 68 cas représentant les cardiaques les plus divers.

L'Oléandrine que nous avons expérimentée est celle qui est commercialisée en France sous le nom de NÉRIOL.

De cette étude, nous avons pu conclure que *l'effet cardio-vasculaire du NÉRIOL est remarquable.*

Ralentissement du pouls intense, précoce.

Effet diurétique étonnant, supérieur à celui de la digitaline.

La durée d'action est courte du fait de son faible pouvoir d'accumulation.

Elle trouve ses principales indications dans les cas relevant de la digitaline :

- insuffisance cardiaque avec trouble du rythme, essentiellement l'insuffisance cardiaque des mitraux;

— le flutter auriculaire.

Son action est encore très nette dans les insuffisances cardiaques à cœur régulier avec ou sans galop, mais l'ouabaïne semble plus indiquée.

Dans tous les cas (ceux relevant de la digitaline et de l'ouabaïne), elle représente une remarquable médication d'entretien pouvant être prescrite de longs mois sans danger, sans surveillance médicale particulière.

Il n'y a aucune contre-indication à son emploi.

Nous avons étudié la tolérance de nos malades vis-à-vis de ce tonicardiaque. Nous avons conclu à la relative fréquence de l'intolérance digestive, cette intolérance n'ayant aucun caractère de gravité, mais étant cependant très fâcheuse quand elle nécessite l'arrêt du traitement.

Soulignons qu'elle est en relation avec la dose quotidienne prescrite et peut disparaître par fractionnement ou diminution de cette dose. De plus, elle semble moins fréquente avec les comprimés et sans doute y a-t-il intérêt à prescrire le NÉRIOL sous cette dernière forme.

En revanche, il nous a été donné de constater l'absence d'incidents de saturation cardiaque. Le NÉRIOL ne provoque pas le bigéminisme, de plus il n'entretient pas le bigéminisme digitalique. Il peut être employé sans danger chez un sujet présentant un rythme couplé. Nous n'avons jamais constaté de modifications électrocardiographiques semblables à celles observées avec la digitaline.

C'est là un fait important à souligner rendant le NÉRIOL particulièrement précieux dans certains cas.

Il peut être administré sous forme de gouttes, comprimés, suppositoires. L'injection intraveineuse et intramusculaire ne présentent aucun avantage. Il semble que les gouttes soient moins facilement supportées que les comprimés.

La dose quotidienne moyenne est de 1,2 mg, cette dose pouvant être élevée si l'effet ne se fait pas sentir, ou abaissé vers le quatrième-cinquième jour, lorsque l'effet maximum est obtenu.

Cette dose quotidienne doit être fractionnée en au moins quatre prises qui seront absorbées au cours de la journée, loin des repas.

Les cures sont en moyenne de huit à quinze jours avec une dose totale moyenne allant de 8 mg à 15 mg.

Le NÉRIOL peut être prescrit comme traitement d'entretien, soit de façon continue (0,8 à 1 mg), soit trois jours par semaine.

Des cures successives peuvent être instituées, cures de quinze jours, à dix jours d'intervalle.

En fait, c'est la surveillance quotidienne du malade qui réglera la posologie (et la durée du traitement). Il n'y a, on le sait, aucun danger à instituer ou à prolonger un traitement au NÉRIOL.

Le NÉRIOL représente donc une médication tonocardiaque remarquable :

- son effet cardio-vasculaire et, en particulier diurétique, est remarquable;
- ses indications sont nombreuses;
- il ne peut entraîner aucun incident de saturation cardiaque. Dans la pratique, ni extrasystoles, ni altérations électrocardiographiques;
- il est facile à manier, varié dans ses modes d'administration; son injection intraveineuse ne présente aucun avantage;
- il agit à la fois comme traitement d'attaque et d'entretien.

Le NÉRIOL mérite donc de prendre une véritable place dans l'arsenal thérapeutique, à côté de la digitaline et de l'ouabaïne

Vu, le Doyen .
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MOUQUIN

. Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- MOUQUIN (M.-M.), MACREZ (C.), PARIS (P.) et RENARD (J.). — *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, décembre 1950.
- CASTELLE ROTHE. — *Therapie der Gegenwart*, 80, p. 355-359, août 1939.
- HEULER. — *Medizinische Welt.*, 12, p. 1590-1594, 1938.
- SCHULER et OTT. — *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 14, p. 49-52, 1937.
- SCHWAB. — *Klinische Wochenschrift*, 14, p. 564-567, 1935.
- VON HOESSLIN. — *Klinische Wochenschrift*, 15, 1677-1680, 1936.
- WOLFRED. — *J. of American Pharmaceutical Assoc.*, 38, p. 581-584, novembre 1949.
- SCHERING-KAHLBAUM. — *A. G. Berlin. W.*, 65.
- LOUBATIÈRES, BOUYARD, MACABIES et MOURALIS. — Action des digitaliques sur le muscle papillaire isolé du cœur de l'homme guillotiné. *Journal de Physiologie*, t. 41, n° 2, fasc. 2, 1949, p. 207-A.
- MARESH et FARAH. — *Pharmacol. Exptl. Therap.*, 90, 304-312, 1947.
- SIMON (I.). — *Z. Ges. Exptl. Med.*, 109, 279-314, 1941.
- FARAH et MARESH. — *J. Pharmac. Exptl. Therap.*, 92, 32-42, 1948.

SILA. — *Farmak. i Toksikol.*, 4, 65, 1941.

RAVERA (M.). — Alterazioni Elettrocardiografiche Da Nerium Oleander. (Rapport lu au XIII^e Congrès de la Soc. Italienne de Cardiologie à Naples, 30 mars-1^{er} avril 1951.)

FLURY et NEUMAN. — *Klin. Wochenschrift*, 14, 562-564, 1935.

CHEN, ANDERSON, ROBBINS. — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 26, 214, 1937.

